

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDES SYNTHÉTIQUES DE LA (-)-KOPSINE VIA UN RÉARRANGEMENT
D'IRELAND-CLAISEN ET UNE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER
INTRAMOLÉCULAIRE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE SCIENCES EN CHIMIE

PAR
HELMİ ZAGHDANE

AVRIL 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

La réalisation de ces travaux de recherche n'aurait pu être possible sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes. Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de recherche, le professeur Daniel Chapdelaine, de m'avoir donné la chance de faire partie de son équipe de recherche ainsi que d'avoir fourni une énorme quantité d'énergie pour la réussite et le développement de ce projet. Je tiens à le remercier de m'avoir confié cet important projet avec lequel j'ai pu m'améliorer et me perfectionner en synthèse hétérocyclique. Le professeur Daniel Chapdelaine est une personne dotée d'une gentillesse, d'un savoir-faire et d'une impressionnante culture scientifique. Il a su m'insuffler la persévérance et l'obstination face à des situations difficiles.

Je remercie le professeur Livain Breau de m'avoir introduit dans le domaine de la synthèse organique et ce, en m'acceptant au sein de son équipe de recherche dans le cadre de mon premier stage universitaire. J'aimerais aussi remercier mon ancien maître de stage le professeur Mohamed Touaibia, qui m'a appris les rudiments d'un travail accompli dans un laboratoire de recherche de chimie organique.

De plus, je ne peux passer sous silence la contribution de l'équipe de recherche du Pr. Chapdelaine, plus particulièrement les membres Sonia Bourgeois et François Masse qui ont participé, à leur façon, à mon développement durant la maîtrise. Je tiens à remercier tous les stagiaires Marc-André Beaulieu, Sonia Chaabane, Marc-Olivier Séguin, qui ont travaillé sous ma supervision sur ce projet. Ils ont su être patients face à mes exigences et mon caractère. Je tiens également à remercier Dr. Lee Tan pour son aide technique. Je remercie le Dr. Denis Faubert (IRCM) pour sa collaboration au projet dans le plan de la spectrométrie de masse.

Enfin, l'accomplissement de ce projet n'aurait jamais eu lieu sans l'aide inestimable de mes parents. Merci pour l'aide que vous m'avez fournie tout au long de mes études ainsi que de l'amour que vous me donnez à chaque jour qui passe. Les sacrifices que vous avez dû faire pour ma réussite ont enfin porté leurs fruits. Le caractère, la patience, l'enthousiasme et la persévérance dont j'ai hérité de vous, m'ont permis de m'épanouir dans un domaine en constante évolution. Je tiens à remercier mon frère Hamdi pour son soutien moral et son écoute. Je remercie ma copine pour tout l'aide qu'elle m'a donnée tout au long de mes études. Merci Mylène pour l'amour, le bonheur, l'aide et la patience que tu me donnes chaque jour.

Finalement, je désire remercier les organismes de financements qui m'ont apporté un appui financier, c'est-à-dire le CRSNG, FQRNT et le Service de la recherche et de la création (UQÀM) ainsi que l'Université du Québec à Montréal de m'avoir donné le soutien technique nécessaire à l'accomplissement de ce travail de recherche.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES SCHÉMAS	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xv
RÉSUMÉ	xx
CHAPITRE I.....	1
INTRODUCTION	1
1.1 Les alcaloïdes	1
1.1.1 Définition du terme alcaloïde.....	1
1.1.2 La classification des alcaloïdes.....	2
1.1.2.0 Généralités :	2
1.1.2.1 Les alcaloïdes hétérocycliques.....	2
1.1.2.1.1 Les alcaloïdes de type pyrrolidine.....	2
1.1.2.1.2 Les alcaloïdes de type indole	3
1.1.2.2 Les alcaloïdes de type isoquinoline	4
1.1.2.3 Les alcaloïdes avec un atome d'azote exocyclique ou aliphatique	5
1.1.2.4 Alcaloïdes stéroïdiens	5
1.1.3 La nomenclature des alcaloïdes	6
1.2 Les alcaloïdes indoles	6
1.2.0 Généralité	6
1.2.1 La classification des alcaloïdes indoles selon leurs structures.....	7
1.2.2 La biosynthèse des alcaloïdes indoles.....	8
1.2.3 Synthèse chimiques d'alcaloïdes de type <i>Aspidosperma</i>	9
1.3 La kopsine	11
1.3.1 Historique.....	11
1.3.2 Extraction de la (-)-kopsine à partir de la <i>Kopsia fruticosa</i>	12
1.3.3 Les effets biologiques associés à la (-)-kopsine.....	12

1.3.4 La structure de la (-)-kopsine et les défis synthétiques	13
1.3.5 La synthèse racémique de Magnus	14
1.4 La synthèse proposée	17
1.4.0 Généralités	17
1.4.1 Le plan de synthèse	18
1.4.2 Les étapes clés.....	19
1.4.2.1 Réarrangement sigmatropique [3,3].....	20
1.4.2.1.1 Le réarrangement de Cope	22
1.4.2.1.2 Le réarrangement de Claisen.....	23
1.4.2.1.3 Le réarrangement de Claisen-Johnson	25
1.4.2.1.4 Le réarrangement d'Ireland-Claisen	26
1.4.2.2 La condensation d'iminiums en cascade.....	28
1.4.2.3 Une cyclisation intramoléculaire [4+2] de Diels-Alder	30
1.5 Le but de la présente recherche	33
1.5.1 Objectif général.....	33
1.5.2 Objectifs spécifiques	33
CHAPITRE II	35
ÉTUDE DU RÉARRANGEMENT D'IRELAND-CLAISEN ET VARIANTES POUR FORMER UN OXINDOLE 3,3-BIFONCTIONNALISÉ	35
2.1 Formation d'un oxindole 3,3-bifonctionnalisé et synthèse de la kopsine	35
2.2 La synthèse racémique versus la synthèse énantiosélective	36
2.3 Synthèse de précurseur du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen à partir de l'oxindole	36
2.4 Synthèse d'un précurseur du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen à partir du 4-iodooxindole	41
2.4.1 La synthèse du 4-iodooxindole	41
2.4.2 Condensation aldolique entre le 4-iodooxindole 100 et l'aldéhyde 89.....	45
2.5 Le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3].....	49
2.5.1 Généralités	49

2.5.2 Utilisation du réarrangement pour élaborer des carbones tétrasubstitués en synthèse totale	50
2.5.3 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen, via un éther d'énol silylé, à partir de l'oxindole <i>N</i> -carbamoylé 131	51
2.5.4 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen à partir d'oxindole <i>N</i> -méthylé.....	55
2.5.5 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen via un lactame non protégé	58
2.6 Tentative de réarrangement de Johnson-Claisen via un orthoester.....	62
2.6.1 Généralités	62
2.6.2 Mécanisme du réarrangement de Johnson-Claisen	62
2.6.3 Tentative de réarrangement de Johnson-Claisen à partir de l'alcool allylique 154 et obtention du composé spirocyclopropanylé 166.....	63
2.7 Développements futurs.....	70
2.7.1 Réarrangement de Claisen via un allyl vinyl éther	70
2.7.2 Synthèse proposée de l'éther vinylique	71
CHAPITRE III :	72
ÉTUDE DE LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE	72
3.1 Contexte	72
3.2 Synthèse du substrat modèle	72
3.3 Les étapes clés.....	74
3.3.1 La cyclisation par métathèse RCM	74
3.3.2 La cycloaddition [4+2] intramoléculaire de Diels-Alder	78
3.4 La formation de l'oxindole monoallylé.....	81
3.4.1 L'alkylation de l'oxindole <i>N</i> -protégé dans des conditions standard d'énolisation.....	81
3.4.2 L'addition d'allylmagnésien sur l'isatin suivie d'une réduction	83
3.4.3 Monoallylation de l'oxindole via la formation du dianion	84
3.5 Allylation du 2-allyloxindole avec des bromoacétates	85
3.6 Addition d'allylmagnésium au carbonyle du lactame.....	86

3.7 L'addition nucléophile du bromure d'allylmagnésium sur le lactame.....	88
3.8 La réaction de cyclisation par métathèse	89
3.9 Développements futurs.....	90
CHAPITRE IV : CONCLUSION	92
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	94
I. Généralités	94
II. Modes opératoires et caractérisations.....	96
RÉFÉRENCES.....	155

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : La structure de différents alcaloïdes	1
Figure 1.2 : La structure du venin des fourmis monomorium indicum, le 2-butyl-5-pentylpyrrolidine	3
Figure 1.3 : Les différentes structures de bases desquelles découle la famille des alcaloïdes indole	3
Figure 1.4 : La structure de la kopsine (Magnus), la Gelsemine (Fukuyama) et celle de l'aspidophytine (Corey)	4
Figure 1.5 : La structure de la (-)-morphine	4
Figure 1.6 : Quelques exemples d'alcaloïdes ayant un azote exocyclique ou aliphatique	5
Figure 1.7 : Deux alcaloïdes de type stéroïde ayant un azote endocyclique (Terminaline) ¹⁸ et un azote exocyclique (Jervine) ¹⁹	6
Figure 1.8 : Structures de différents alcaloïdes indoles de type <i>Aspidosperma</i>	9
Figure 1.9 : La structure de la (-)-kopsine	14
Figure 1.10 : Orientation des orbitales moléculaires lors des réarrangements [1,3] et [3,3]	21
Figure 1.11 : Quelques exemples de réarrangements sigmatropiques	21
Figure 1.12 : Les états de transition pseudo-chaise responsables de la stéréosélectivité du réarrangement [3,3] de Cope	22
Figure 1.13 : Les deux états de transition pseudo-chaise possibles pour le réarrangement de Claisen	24
Figure 1.14 : Deux états de transition pseudo-chaise possibles lors du réarrangement d'Ireland-Claisen	28
Figure 1.15 : Les effets électroniques du diène et du diénophile dans la réaction de Diels-Alder ⁴⁷	32
Figure 2.1 : Situation du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen pour préparer un oxindole 3,3-bifonctionnalisé dans le contexte de la synthèse de la (-)-kopsine	35

Figure 2.2 : Effets nOe observés par irradiation du proton à 5.2 ppm de l'isomère <i>E</i> 92.....	39
Figure 2.3 : Effets nOe observés par irradiation du proton à 5.8 ppm de l'isomère <i>Z</i> 91.....	40
Figure 2.4 : Spectre RMN ^1H du composé 124 effectué dans du CDCl_3	47
Figure 2.5 : Résultats d'une expérience nOe effectuée sur le composé spirocyclique cyclopropanylé 166	64
Figure 2.6 : Spectroscopie RMN-2D-COSY du composé cyclopropanylé 166	65
Figure 2.7 : Structures du composé spirocyclique obtenu 166 et du composé antiviral 180	69
Figure 3.1 : Structures du composé modèle 188 et de la (-)-kopsine.....	72
Figure 3.2 : Quelques catalyseurs utilisés pour la métathèse d'alcènes.....	74
Figure 3.3 : Mécanisme catalytique lors de la cyclisation par métathèse de diène....	75
Figure 3.4 : Effets électroniques du diène et du diénophile dans la réaction de Diels-Alder intramoléculaire du composé 189	80

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1 : La biosynthèse de la (-)-stachydrine à partir de l'ornithine.....	2
Schéma 1.2 : La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de la loganine et la tryptophane ²⁰	8
Schéma 1.3 : La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de l'acide mévalonique ³	9
Schéma 1.4 : La rétrosynthèse proposée par Padwa pour la synthèse de la (±)-aspidophytine ²¹	10
Schéma 1.5 : La rétrosynthèse proposée par Zard pour la synthèse de la (±)-aspidospermidine 14 ²²	10
Schéma 1.6 : La rétrosynthèse proposé par Shishido pour la synthèse de la (-)-aspidospermine ²³	11
Schéma 1.7 : Synthèse de Magnus : Préparation de 30 , comportant le squelette carboné heptacyclique de la kopsine, à partir de l'aldéhyde indolique 23	15
Schéma 1.8 : Synthèse de Magnus : mise en place de la cétone en C-22 et de l'alcool en C-3 et achèvement de la synthèse de la (±)-kopsine.	16
Schéma 1.9 : La rétrosynthèse proposée pour la formation de la (-)-kopsine	19
Schéma 1.10 : La formation du premier centre quaternaire de l'acide (±)-damsinique	23
Schéma 1.11 : Le réarrangement de Claisen catalysé par (<i>i</i> -Bu) ₃ Al ³⁹	24
Schéma 1.12 : Le réarrangement de Claisen-Johnson.....	25
Schéma 1.13 : Le réarrangement de Claisen-Johnson utilisé dans la synthèse de la (±)-tabersonine de Ziegler ⁴¹	26
Schéma 1.14 : Le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] en quatre étapes.....	27
Schéma 1.15 : La condensation d'iminium en cascade	29
Schéma 1.16 : La condensation d'iminium en cascade utilisée par le professeur Corey dans la synthèse de l'aspidophytine ⁴⁵	29
Schéma 1.17 : La condensation d'iminium en cascade utilisé par le professeur Saxton pour synthétiser la vincadifformine ⁴⁶	30

Schéma 1.18 : Les deux régiosomères possibles pour la cyclisation [4+2] de Diels-Alder.....	31
Schéma 1.19 : La réaction de Diels-Alder utilisée par Sazaki pour former l'alcool tertiaire 86 . ⁴⁸	33
Schéma 2.1 : Formation de l'aldéhyde 89 à partir du lactate d'éthyle	36
Schéma 2.2 : Condensation aldolique de l'aldéhyde 89 avec l'oxindole 90	38
Schéma 2.3 : Protection de l'oxindole sous forme de carbamate et tentative d'aldolisation.....	41
Schéma 2.4 : Condensation aldolique du 4-iodooxindole donnant l'alcène Z sélectivement lors de la synthèse de la gelsémine de Fukuyama.....	42
Schéma 2.5 : Préparation du 4-iodooxindole 100 à partir de la 3-iodoaniline 101	43
Schéma 2.6 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du composé 102 ...	43
Schéma 2.7 : Un premier mécanisme proposé pour la formation du composé 103 ⁵⁸	44
Schéma 2.8 : Un deuxième mécanisme proposé pour la formation l'iodoisatin 103 ⁵⁸	45
Schéma 2.9 : Mécanisme réactionnel de la réaction de Wolff-Kishner	45
Schéma 2.10 : Condensation aldolique entre le 4-iodooxindole 100 et l'aldéhyde 89 , protection du lactame et déprotection de l'alcool 126	46
Schéma 2.11 : Préparation du chlorure d'acide 130 à partir de l'ester 127	49
Schéma 2.12 : Préparation du précurseur de réarrangement 131 par estérification entre le chlorure d'acide 130 et l'alcool 126	49
Schéma 2.13 : Synthèse de la (-)-lepadiformine via un réarrangement d'Ireland-Claisen par le professeur Kim.	51
Schéma 2.14 : Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] de l'ester 131	51
Schéma 2.15 : Préparation de l'ester 136 en vue du réarrangement [3,3].....	54
Schéma 2.16 : Méthylation du lactame 124 et déprotection de l'éther silylé.....	56
Schéma 2.17 : Synthèse de différents esters à partir de l'alcool 139	57
Schéma 2.18 : Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen et formation de la lactone 143 à partir de l'ester 140	57

Schéma 2.19 : Mécanisme proposé pour la formation de la lactone 143 par une addition 1,4 de type Michael sur l'ester 140	58
Schéma 2.20 : Préparation de l'ester 148 au lactame non-protégé et formation postulée du bis-énolate en vue du réarrangement [3,3] à partir de l'éther silylé 124 .	59
Schéma 2.21 : Réduction du carbonyl lactame des composés 138 et 124 en vue du réarrangement d'Ireland-Claisen.....	60
Schéma 2.22 : Mécanisme proposé pour le réarrangement de Johnson-Claisen.....	63
Schéma 2.23 : Traitement de l'alcool 139 dans les conditions de réarrangement de Johnson et formation du spirocyclopropanylindole 166	63
Schéma 2.24 : Formation du composé 166 selon un mécanisme passant par la formation d'un oxonium-lactone 167	66
Schéma 2.25 : Mécanisme possible de formation du composé spirocyclopropanylé 166 de façon stéréosélective.....	67
Schéma 2.26 : La formation du spirocycle 166 par un réarrangement pinacolique...	68
Schéma 2.27 : Les deux cyclopropanes possibles 166 et 179 lors de l'addition intramoléculaire de l'énol de la fonction oxindole sur le système α,β -insaturé	69
Schéma 2.28 : Deux états de transitions pseudo-chaise possibles pour le réarrangement de Claisen.....	71
Schéma 2.29 : L'approche vers un réarrangement de Claisen sous des conditions neutres à partir de l'ester 140	71
Schéma 3.1 : La rétrosynthèse proposée pour la formation du composé modèle 188	73
Schéma 3.2 : La métathèse croisée entre deux alcènes ¹⁰²	76
Schéma 3.3 : Application par Fürstner de la RCM dans la synthèse de la prostaglandine E ₂ -1,15-lactone ¹¹⁰	76
Schéma 3.4 : La ROMP utilisé par Schanz pour effectuer une polymérisation à partir du cyclooctène en utilisant le catalyseur de Grubbs de 1 ^{ère} génération	77
Schéma 3.5 : Stéréochimie du diène et effet prévus sur la cyclisation par métathèse	78

Schéma 3.6 : Effets électroniques du diène et du diénophile sur la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder intermoléculaire ¹⁰⁴	79
Schéma 3.7 : Les deux régioisomères possibles pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire impliquant le composé 189	81
Schéma 3.8 : Formation de l'oxindole bisallylé à partir du <i>N</i> -méthyloxindole	82
Schéma 3.9 : Mécanisme proposé pour la formation du composé 224	82
Schéma 3.10 : Formation du composé bisallylé 228 à partir du composé 96	83
Schéma 3.11 : Formation de l'oxindole monoallylé 232 à partir de l'isatin 229	83
Schéma 3.12 : Formation du composé monoallylé 232 à partir de l'oxindole	84
Schéma 3.13 : La complexation du lithium par TMEDA rend le <i>n</i> -BuLi plus basique, permettant de former le dianion de l'oxindole et la formation de l'oxindole monoallylé	85
Schéma 3.14 : La formation de différents esters à partir de l'oxindole mono-allylé 232	86
Schéma 3.15 : Préparation du composé 245	87
Schéma 3.16 : Effet d'un groupement électroattracteur comme le Boc sur le carbonyle du lactame 245	87
Schéma 3.17 : Les effets électrodonneurs par résonance de l'azote et de l'oxygène (<i>O</i> <i>t</i> -Bu) dans le carbamate 245 réduit la réactivité du Boc face aux nucléophiles	88
Schéma 3.18 : Addition du bromure d'allylmagnésium sur le lactame 245	88
Schéma 3.19 : Réaction de cyclisation par métathèse effectuée sur le mélange diastéréoisomérique de diènes 200 et 201	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Types de squelette des huit familles d'alcaloïdes indoles et exemples de composés typiques.	7
Tableau 2.1 : Les différentes réactions d'optimisation pour l'étape de la réduction de l'ester 88 en utilisant comme réducteur le DIBAL-H.....	37
Tableau 2.2 : Optimisation des conditions de formation du composé 124	46
Tableau 2.3 : Optimisation des conditions de protection du lactame 124 en carbamate 125 ⁵¹	47
Tableau 2.4 : Optimisation des conditions pour le clivage de l'éther silylé 125 et obtention de l'alcool 126 ⁶⁰	48
Tableau 2.5 : Tentatives de réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester 131	53
Tableau 2.6 : Les différents essais qui ont été faits pour effectuer le réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester 136	55
Tableau 2.7 : Tentatives de réduction du carbonyle des lactames 138 et 124	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
ACS	<i>American Chemical Society</i> , anglais : Grade de pureté pour les réactifs et solvants :
AcOEt	Acétate d'éthyle
aq.	Aqueux
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -buthyllithium
°C	Degré Celsius
CAM	Cerium(IV) Ammonium Molybdate
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CCl ₄	Tétrachlorure de carbone
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CeCl ₄ (IV)	Chlorure de cérium
CH ₂ Br ₂	Dibromométhane
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
cm	Centimètre
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i> , anglais, Spectroscopie de corrélation H-H
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle
DMPU	<i>N,N'</i> -Diméthylpropylène urée

<i>E</i>	<i>E, entgegen</i> , allemand, opposé. Symbole de configuration pour un alcène selon la convention Cahn-Ingold-Prelog
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
Et ₂ O	Oxyde de diéthyle
EtOH	Éthanol
Et ₃ N	Triéthylamine
g	Gramme
HETCOR	<i>Heteronuclear correlation spectroscopy</i> , anglais, spectroscopie de corrélation hétéronucléaire
Hex	Hexane
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> , anglais, orbitale occupée la plus haute en énergie
Hz	Hertz
HCl	Chlorure d'hydrogène
HF	Fluorure d'hydrogène
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
KHMDS	Hexamethyldisilamidure de potassium
KMNO ₄	Permanganate de potassium
Im	Imidazole
I ₂	Iode
L	Litre
LiAlH ₄	Tétrahydruroaluminate de lithium
LDA	Diisopropylamide de lithium
LiHMDS	Hexamethyldisilamidure de lithium

LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> , anglais, orbitale moléculaire inoccupée la plus basse en énergie
M	Molaire, concentration (mol/L)
M ⁺	Ion moléculaire
<i>m</i>	Méta
m-CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
MeI	Iodométhane
Me ₃ Al	Triméthylaluminium
mg	Milligramme
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
m/z	Rapport masse/charge
N ₂	Azote gazeux
nOe	<i>Nuclear Overhauser effect</i> , anglais, effet nucléaire Overhauser
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NaBH ₄	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaCN	Cyanure de sodium
NaCNBH ₃	Cyanoborohydrure de sodium
NaH	Hydrure de sodium
NaHCO ₃	Hydrogénocarbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium

Na ₂ SO ₃	Sulfite de sodium
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
PbCl ₂	Chlorure de plomb
PET	Éther de pétrole
pf	Point de fusion (°C)
Ph	Phényle
(Ph) ₃ P	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
Pyr	Pyridine
Rdt	Rendement
RCM	<i>Ring-closing metathesis</i> , anglais, métathèse de fermeture de cycle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM(IES)	Spectrométrie de masse en ionisation par électrospray
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
<i>t</i>	Tert, tertiaire
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
THF	Tétrahydrofurane
TiCl ₄	Chlorure de titane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilane
Tol	Toluène
t.p.	Température de la pièce
TsCl	Chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonyle

UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
Z	<i>Zusammen</i> , allemand, ensemble. Symbole de configuration pour un alcène selon la convention Cahn-Ingold-Prelog
Zn	Zinc
En RMN :	
δ	Déplacement chimique (ppm)
b	Broad, anglais, large
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
dt	Doublet de triplets
dq	Doublet de quartets
ddd	Doublet de doublets dédoublés
q	Quartet
J	Constante de couplage (Hz)
m	Multiplet
s	Singulet
t	Triplet
td	Triplet dédoublé
bs	Broad singulet, anglais, large singulet
bd	Broad doublet, anglais, large doublet
bdd	Broad doublet of doublet, anglais, large doublet de doublet
bq	Broad quartet, anglais, large quartet

RÉSUMÉ

La (-)-kopsine appartient à la famille des alcaloïdes aspidofractinine. Isolée pour la première fois en 1890 par l'équipe du professeur Ber à partir de plantes du genre *Kopsia* (*Apocynaceae*), qu'on retrouve abondamment dans le sud-est de l'Asie et qui sont connues dans la pharmacopée traditionnelle. En Chine, la *Kopsia Officinalis* est utilisée contre les douleurs rhumatismales tandis qu'en Malaisie, des plantes comme la *Kopsia profunda*, la *Kopsia larutensis* et la *Kopsia teoi* ont été utilisées comme antihypertenseurs, activité confirmée en laboratoire sur des rats normotendus. La synthèse de la kopsine et d'analogues s'avère donc intéressante au point de vue pharmacologique. Mais c'est au point de vue de la chimie que les défis sont à relever : la kopsine est une molécule complexe, qui comporte 7 cycles et 6 centres chiraux, dont 4 tétrasubstitués. La première synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine qui vient d'être amorcée comporte une trentaine d'étapes. La première étape clé consiste en un réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen qui va permettre la formation du premier centre quaternaire de la molécule avec un transfert contrôlé de la chiralité en position 3 d'un dérivé oxindole. La deuxième étape clé consiste en une condensation d'iminiums en cascade, qui doit mener à la formation de 2 cycles en une étape. Une troisième étape clé consiste en une réaction de cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire qui devra permettre de former les 2 derniers cycles de la (-)-kopsine. Jusqu'à présent, deux volets de la synthèse ont été explorés. Dans un premier volet, l'iodooxindole a été couplé à un aldéhyde chiral dérivé de l'acide lactique par une condensation aldolique. La fonction alcool a été acylée avec différents chlorures d'acides et plusieurs conditions de réaction ont été essayées pour déclencher la première étape clé de la synthèse, soit le réarrangement [3,3]. Par ailleurs, l'application des conditions acides de Johnson a mis au jour une nouvelle réaction de cyclopropanation hautement stéréosélective. Dans un autre volet, la synthèse d'un substrat modèle a été amorcée pour éventuellement étudier la réaction de Diels-Alder et ainsi anticiper d'éventuels problèmes reliés à cette étape clé. La synthèse du composé modèle a débuté avec l'oxindole, qui a été allylé en position 3 puis alkylé avec le bromoacétate de méthyle. L'ester a été réduit, l'alcool obtenu a été protégé, le bromure d'allylmagnésium a été additionné sur le carbonyle du lactame et le diène résultant a été impliqué dans une réaction de cyclisation par métathèse d'alcène. Il reste quelques étapes à franchir, tel le couplage avec la contrepartie diénophile, pour que le composé tricyclique obtenu mène au substrat modèle de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire.

Mots-clés : (-)-kopsine, condensation aldolique, cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire, réarrangement d'Ireland-Claisen, oxindole, condensation d'iminiums en cascade, réaction de cyclopropanation.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Les alcaloïdes

1.1.1 Définition du terme alcaloïde

Les alcaloïdes sont des molécules très intéressantes au point de vue biologique car certaines sont le principe actif de plusieurs extraits de plantes anciennement utilisés comme médicaments, comme poisons ou encore comme psychotropes. Le terme alcaloïde, de *alkali-like*, a été proposé par le pharmacien W. Meissner en 1819,¹ en raison du caractère alcalin plus ou moins prononcé des membres de cette famille de composés. Le terme alcaloïde comprend maintenant toutes les molécules naturelles alcalines extraites de plantes dont la structure contient au moins un atome d'azote. Mis à part ce trait caractéristique des alcaloïdes, leurs structures sont très variées, de très simple (ex. : nicotine) à plutôt complexes (ex. : réserpine, strychnine). La plupart sont cycliques (mono-, bi-, tri-, tétracyclique, etc.) et peuvent comporter, en plus de la fonction amine commune, une panoplie d'autres groupements fonctionnels. Par ailleurs, un trait quasi caractéristique des alcaloïdes est la présence d'activités biologiques au niveau du système nerveux. Certains alcaloïdes sont très connus comme la morphine (opium), la nicotine (tabac) et d'autres moins connus comme la réserpine (*rauwlfia*) et la strychnine (*strychnos nuxvomica*) (Figure 1.1).^{1,2}

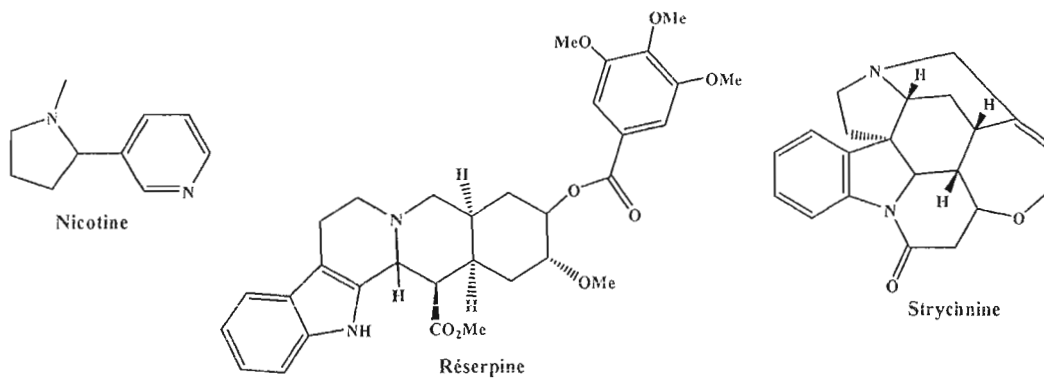


Figure 1.1 : La structure de différents alcaloïdes

1.1.2 La classification des alcaloïdes

1.1.2.0 Généralités :

Les alcaloïdes sont une très grande famille qui compte plusieurs types de molécules ayant des structures très diversifiées. On dénombre un peu plus de 10000 alcaloïdes provenant de plantes et, beaucoup plus rarement, d'organisme animaux. Il serait très difficile de présenter toutes ces molécules avec les différentes sous familles. Donc, dans cette partie, quatre grandes sous familles vont être exposées.^{1,2,3}

1.1.2.1 Les alcaloïdes hétérocycliques

La famille des alcaloïdes hétérocycliques inclue beaucoup de molécules très différentes les unes des autres. Afin de différencier ces différentes molécules, des sous familles ont été créées selon la structure de l'hétérocycle parent qui compose la molécule.¹

1.1.2.1.1 Les alcaloïdes de type pyrrolidine

Les composés issus de cette famille dérivent de l'ornithine, un composé naturel. Par exemple, la (-)-stachydrine, qui se retrouve dans plusieurs légumineuses, est biosynthétisée à partir de la proline (Schéma 1.1).^{1,4}

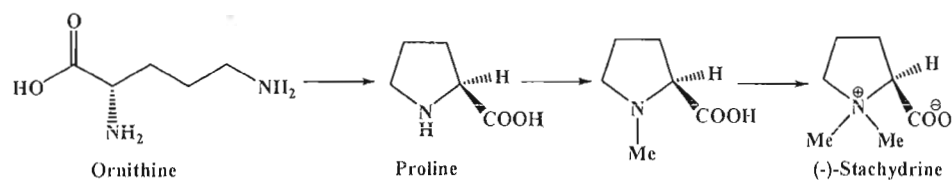


Schéma 1.1 : La biosynthèse de la (-)-stachydrine à partir de l'ornithine

Le 2-butyl-5-pentylpyrrolidine (**Figure 1.2**) appartient aussi à cette famille. Il a été extrait du venin sécrété par des fourmis *monomorium indicum* (fourmis de feu rouge).¹

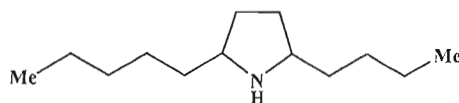


Figure 1.2 : La structure du venin des fourmis *monomorium indicum*, le 2-butyl-5-pentylpyrrolidine

1.1.2.1.2 Les alcaloïdes de type indole

Les alcaloïdes indoles contiennent un cycle pyrrolidine qui est relié à un cycle benzénique. Cette famille d'alcaloïdes contient plus de 1500 composés connus. Elle est divisée en plusieurs sous familles dépendamment des arrangements des différents atomes sur la structure. Différentes structures de base composent cette famille (**Figure 1.3**).^{5,6,7,8,9}

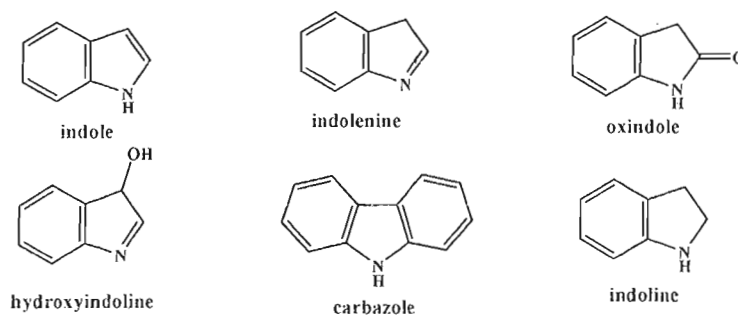


Figure 1.3 : Les différentes structures de bases desquelles découle la famille des alcaloïdes indole

L'une des plus intéressantes sous famille des alcaloïdes indoles est sans aucun doute la famille des aspidospermas. Cette famille contient 80 alcaloïdes, dont la (-)-kopsine, qui possèdent des effets biologiques très intéressants (les rôles biologiques vont être discuté dans la section 1.3.3). La plupart de ces alcaloïdes sont retrouvés dans les plantes appartenant à la famille des *apocynaceae*.¹ Une des

particularités de ces molécules est la complexité structurale qui représente un défi d'envergure en synthèse organique, ce qui a stimulé l'intérêt de plusieurs chercheurs. Le professeur Magnus a réussi la synthèse de la (\pm)-kopsine (racémique) en 22 étapes.^{10,11} De plus, la synthèse de la (-)-gelsemine, un autre alcaloïde indole, a été réussie par l'équipe du professeur Fukuyama en 20 étapes.¹² L'équipe du professeur Corey a réussi à effectuer la synthèse de l'aspidophytine en 20 étapes selon une approche assez originale (**Figure 1.4**).¹³

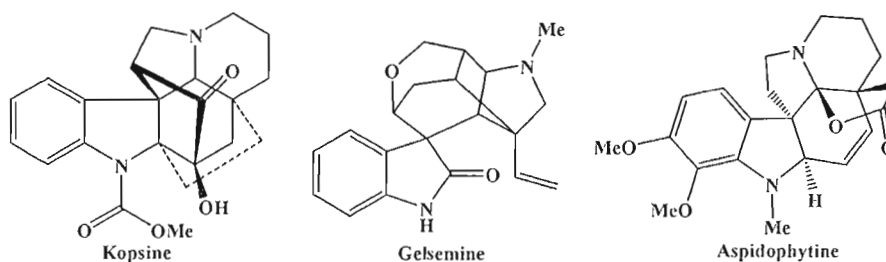


Figure 1.4 : La structure de la kopsine (Magnus), la Gelsemine (Fukuyama) et celle de l'aspidophytine (Corey)

1.1.2.2 Les alcaloïdes de type isoquinoline

Cette famille d'alcaloïde est comparable, en nombre de composés, à la famille des alcaloïdes indoles. Elle contient plus de 1200 différentes molécules connues. La molécule la plus connue de ce groupe est sans doute la morphine (**Figure 1.5**). Elle est extraite de la plante *papaver somniferum* (pavot somnifère). Elle est utilisée comme médicament contre la douleur, mais aussi elle représente une drogue dure qui mène à la dépendance. Son usage pharmaceutique a été établi par le professeur Friedrich Wilhelm Sertürner. La (-)-morphine a été synthétisée, entre autres, par l'équipe du professeur Taber en 18 étapes.^{14,15,16,17}

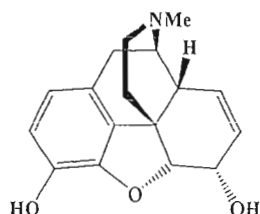


Figure 1.5 : La structure de la (-)-morphine

1.1.2.3 Les alcaloïdes avec un atome d'azote exocyclique ou aliphatique

Les molécules appartenant à cette famille d'alcaloïde contiennent tous un atome d'azote exocyclique. Elle est divisée en 6 catégories : alcaloïde de type phénylalkylamine, benzylamine, *erythrophleum*, colchicines, khat et muscarines (**Figure 1.6**).¹

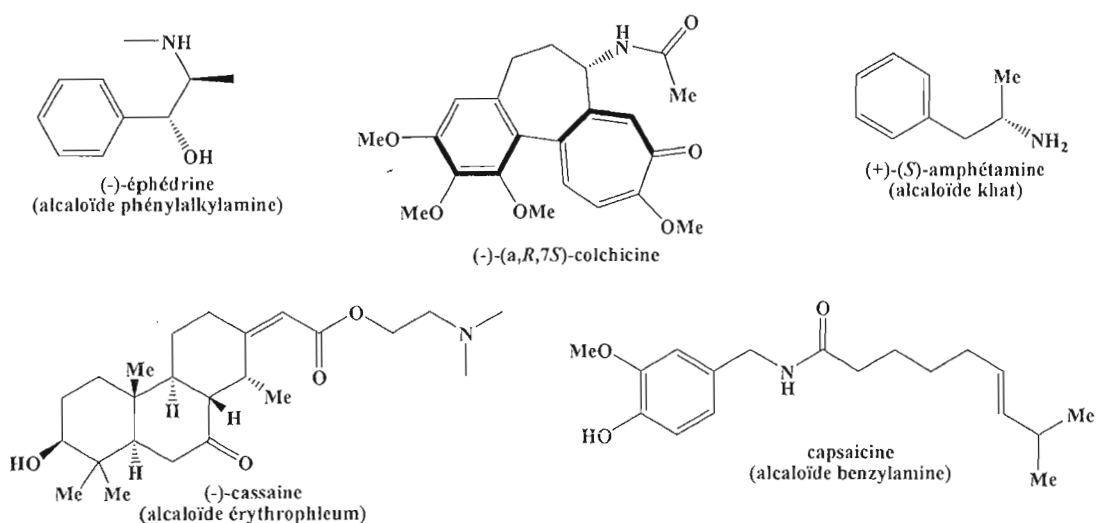


Figure 1.6 : Quelques exemples d'alcaloïdes ayant un azote exocyclique ou aliphatique

1.1.2.4 Alcaloïdes stéroïdiens

Les alcaloïdes stéroïdiens constituent une classe de composés qui possèdent un squelette de stéroïdes ayant un atome d'azote exocyclique, comme dans la terminaline, ou endocyclique, comme dans la jervine (**Figure 1.7**). Une variété impressionnante de molécules constitue cette famille. Elles peuvent être différenciées selon le squelette de la molécule ainsi que la manière dont l'azote est placé dans la structure.

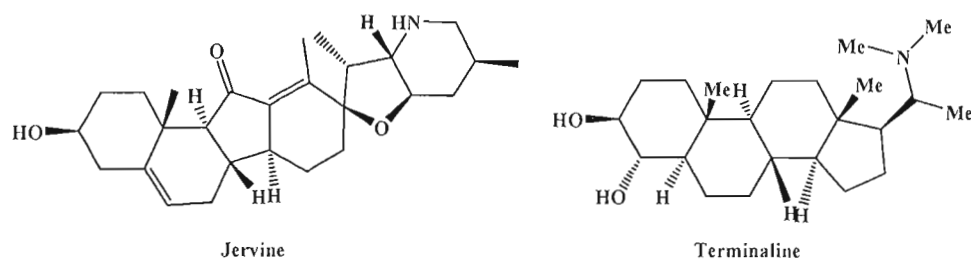


Figure 1.7 : Deux alcaloïdes de type stéroïde ayant un azote endocyclique (Terminaline)¹⁸ et un azote exocyclique (Jervine)¹⁹

1.1.3 La nomenclature des alcaloïdes

Comme la plupart des molécules naturelles, les alcaloïdes pourraient être nommés par la nomenclature systématique UICPA de façon précise, mais cela donnerait souvent des noms très complexes. De façon plus pratique, la plupart des noms donnés aux alcaloïdes proviennent de la plante de laquelle ils ont été extraits, par exemple: la kopsine (plante *kopsia fruticosa*), la papaverine (plante *papaver*) ou l'atropine (plante *atropia belladonna*). Lorsque plusieurs alcaloïdes sont extraits de la même plante, ces molécules portent la même racine de nom, avec un suffixe différent comme : -ine, -idine, -anine, -inine, etc. En ce qui concerne les alcaloïdes synthétiques et de structures simples, alors la nomenclature UICPA est utilisée.¹

1.2 Les alcaloïdes indoles

1.2.0 Généralité

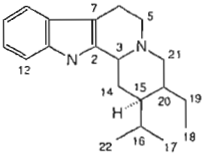
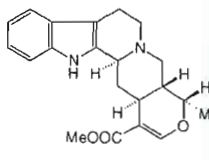
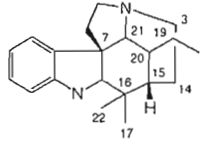
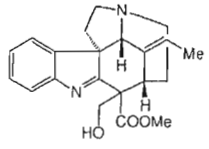
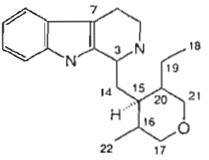
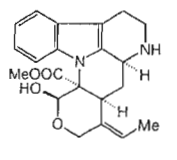
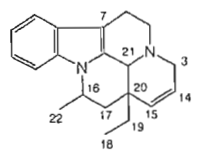
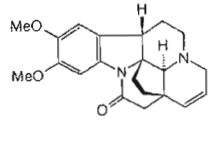
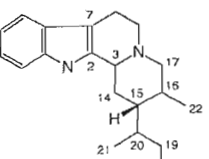
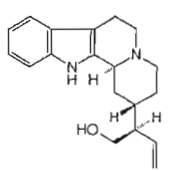
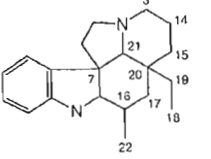
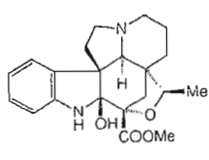
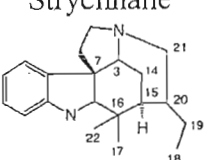
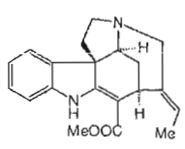
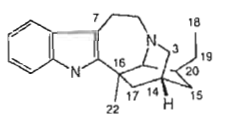
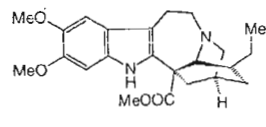
La famille des alcaloïdes indoles est une des plus grandes familles d'alcaloïdes et représente plus du quart des alcaloïdes connus jusqu'à maintenant. Elle se divise en plusieurs catégories. La plupart des alcaloïdes indoles ont été extraits de plantes appartenant à la famille des *Apocynaceae*, telles que *Rauwolfia*, *Catharanthus* et *Aspidosperma*. Dans cette section, une discussion plus approfondie sur les

alcaloïdes indoles extraits des plantes appartenant à la famille des *Apocynaceae* sera faite.²

1.2.1 La classification des alcaloïdes indoles selon leurs structures

Les alcaloïdes indoles sont classifiés selon la structure de leur squelette carboné. Ils se divisent en huit grandes familles, présentées au **Tableau 1** avec des exemples représentant chaque type de squelette.¹

Tableau 1 : Types de squelette des huit familles d'alcaloïdes indoles et exemples de composés typiques.

Type de squelette	Exemple	Type de squelette	Exemple
Corynantheane 	 Ajmalicine	Aspidospermatane 	 Precondylocarpine
Vincosane 	 Talbotine	Eburnane 	 Schizogamine
Vallesiachotamane 	 Antirrhine	Plumerane 	 Melobaline
Strychnane 	 Akuammicine	Ibogane 	 Conopharyngine

1.2.2 La biosynthèse des alcaloïdes indoles

Les alcaloïdes indoles sont des dérivés du tryptophane ainsi que de la sécologanine. Les professeurs Perkin et Robinson ont proposé que la partie indolique provienne du tryptophane (**Schéma 1.2**).²⁰

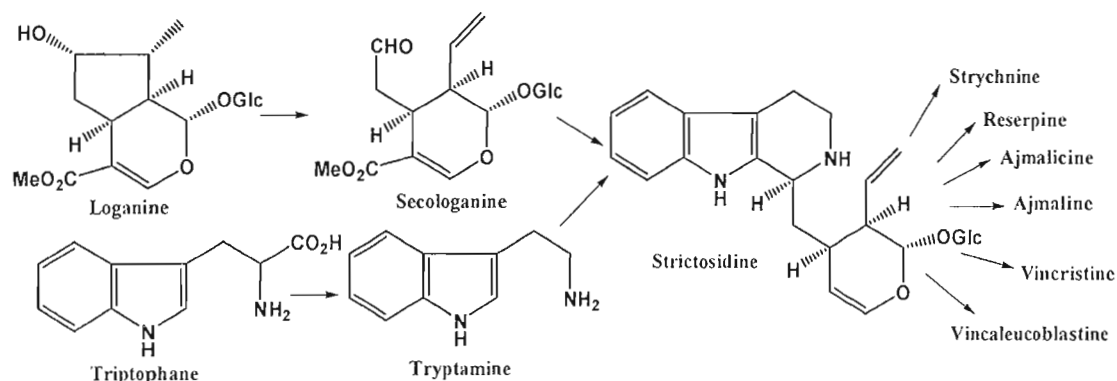


Schéma 1.2 : La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de la loganine et la tryptophane²⁰

Par la suite, le professeur Barger-Hahn a proposé que le squelette de la plupart des alcaloïdes indoles proviendrait du tryptophane, de la phénylalanine ainsi que de la formaldéhyde.²⁰ Enfin, le professeur Woodward propose une modification et assigne le cycle aromatique à la 3,4-dihydroxyphénylalanine.²⁰ Enfin, les professeurs Thomas et Wenkert proposent que l'acide mévalonique **1** (**Schéma 1.3**) est la structure de base non aromatique des différents alcaloïdes indoles.^{3,20} En se basant sur la structure de base du composé **3** qui est un dérivé de l'acide mévalonique, il est possible d'obtenir les alcaloïdes indoles **6**, **7** et **8**. Ceci est possible grâce à l'arrangement spatial de la chaîne carbonée qui peut avoir lieu lors du processus biosynthétique dans la plante.

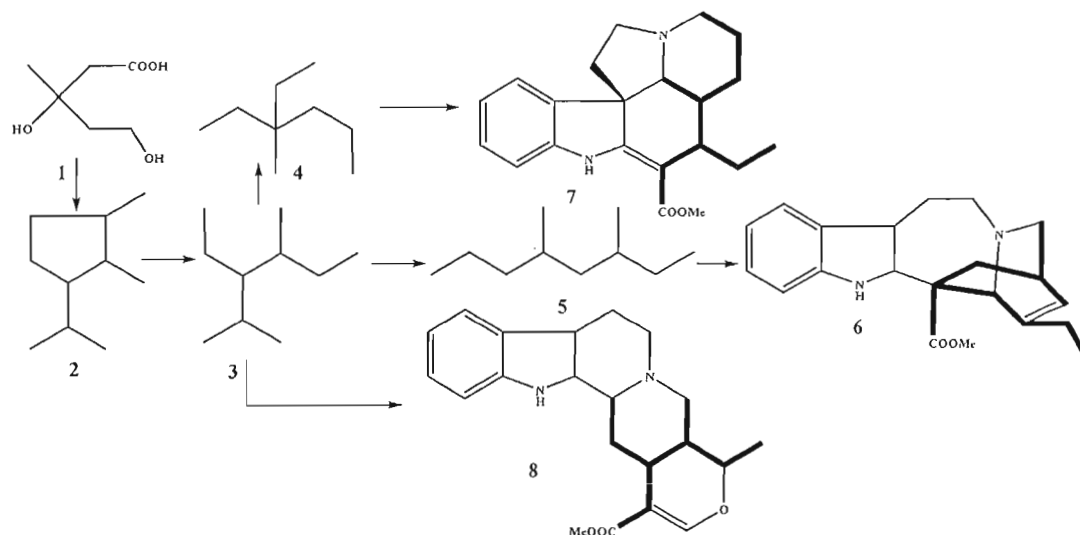


Schéma 1.3 : La biosynthèse des alcaloïdes indoles à partir de l'acide mévalonique³

1.2.3 Synthèse chimiques d'alcaloïdes de type *Aspidosperma*

Le groupe des alcaloïdes de type *Aspidosperma* inclut l'aspidospermine, la vincadifformine ainsi que la méloscine (**Figure 1.8**).

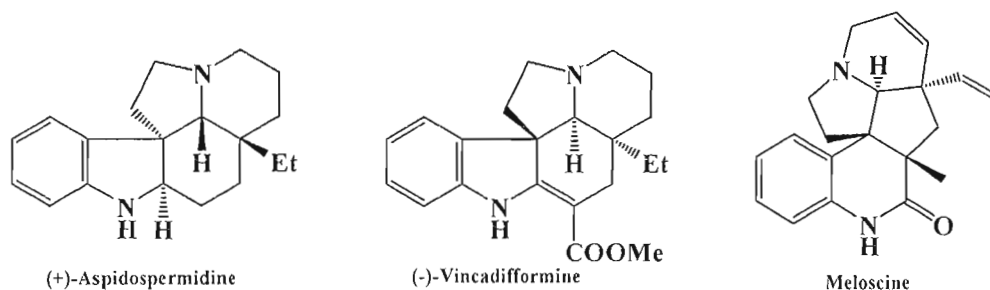


Figure 1.8 : Structures de différents alcaloïdes indoles de type *Aspidosperma*

Le professeur Padwa a publié récemment la synthèse de la (\pm)-aspidophytine en 14 étapes selon une rétrosynthèse assez originale (**Schéma 1.4**).²¹ La synthèse se base essentiellement sur deux types de cyclisations : une cyclisation en cascade catalysée par le *rhodium(II)* ainsi qu'une cyclisation 1,3-dipolaire. Par ailleurs, la formation du cycle indolique de la (\pm)-aspidophytine a été fait par une cyclisation intramoléculaire selon les conditions de Heck à partir du composé **13**.²¹

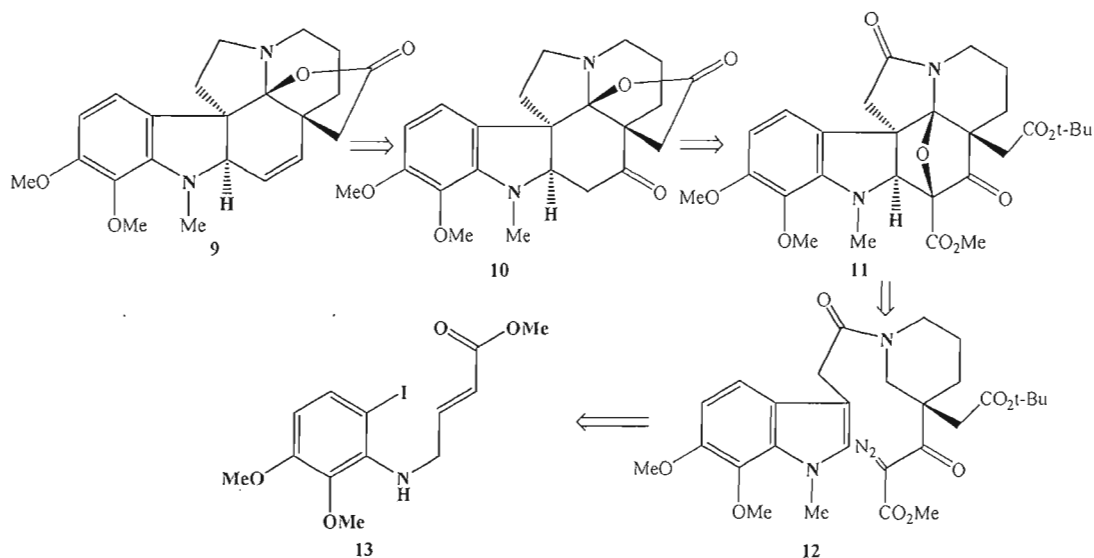


Schéma 1.4 : La rétrosynthèse proposée par Padwa pour la synthèse de la (±)-aspidophytine²¹

L'équipe du professeur Zard a réussi une synthèse de la (±)-aspidospermidine en 16 étapes. La synthèse se base sur une cyclisation 5-*exo*/6-*endo* en cascade en utilisant un radical amidyle **16**.²² La formation du cycle indolique **14** a été faite par une réaction de Fischer indole à partir de la cétone dérivée de l'éther d'énol **15** (Schéma 1.5).

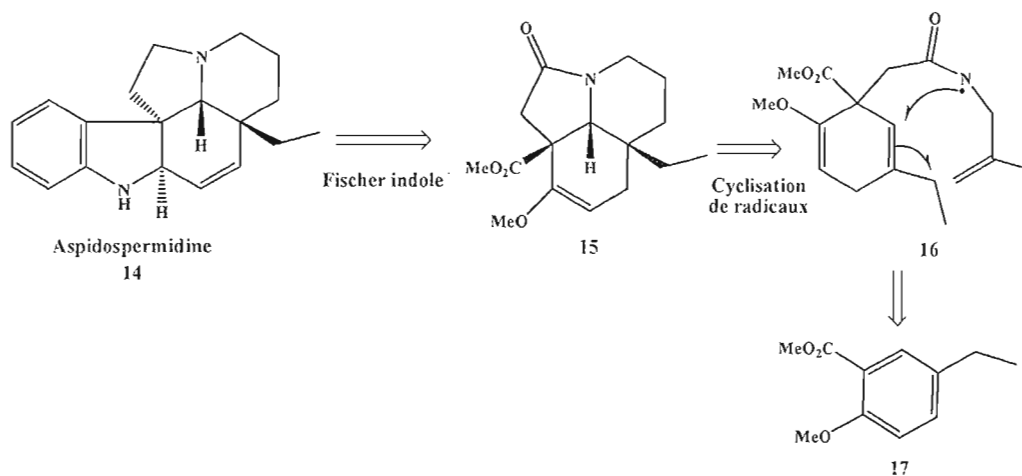


Schéma 1.5 : La rétrosynthèse proposée par Zard pour la synthèse de la (±)-aspidospermidine **14**²²

Le professeur Shishido et ses collaborateurs ont effectué une synthèse énantiosélective de la (-)-aspidospermine en 14 étapes.²³ L'énantiosélectivité de la molécule est construite en formant un époxyde à l'aide du catalyseur chiral de Katsuki-Sharpless (formation de la molécule **21**). Par la suite, une cyclisation par métathèse permet le transfert de la chiralité au reste des centres chiraux de la molécule (composé **20**). Enfin, la réaction de Fischer indole a permis d'inclure le cycle indolique au reste de la molécule **19** selon la rétrosynthèse suivante.

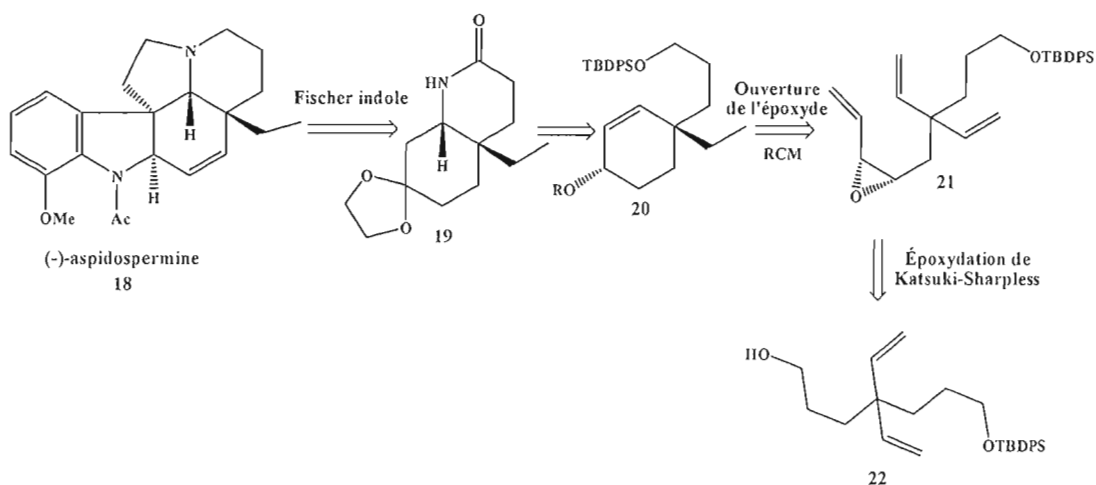


Schéma 1.6 : La rétrosynthèse proposé par Shishido pour la synthèse de la (-)-aspidospermine²³

1.3 La kopsine

1.3.1 Historique

La kopsine a été isolée pour la première fois en 1890 par l'équipe du professeur Ber & al à partir de la génus *Kopsia fruticosa* (apocynacée).²⁶ Cette sorte de plante se retrouve abondamment au sud-est de l'Asie et comprend 30 espèces d'arbustes et d'arbres.^{7,8} En Chine, la *Kopsia Officinalis* est utilisée comme médicament pour apaiser les douleurs dues au rhumatisme articulaire.^{27,28} En Malaisie, des plantes comme la *Kopsia profunda*, la *Kopsia larutensis* et la *Kopsia teoi* ont montré une activité anti-hypertensive, activité qui a été confirmée par des expériences sur des rats normotendus.^{27,28} Pendant plusieurs années, elle a été

associée à la famille de la strychnine à cause de leur activité biologique similaire,²⁵ mais par la suite on a reconnu qu'elle appartenait à la famille des aspidosperma.²⁴ Au début des années 1950, grâce à la spectrométrie de masse à haute résolution et les études menées par les professeurs Bahttacharya et Bose.²⁹ La confirmation de la structure de la kopsine a été faite par cristallographie et diffraction de rayons-X.³⁰ Des études plus récentes par RMN ¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC et T-ROESY ont permis de confirmer la structure de la (-)-kopsine et l'assignation des signaux spectroscopiques.³¹

1.3.2 Extraction de la (-)-kopsine à partir de la *Kopsia fruticosa*

Procédure décrite par Roberts³¹ : « Des feuilles séchées de *Kopsia fruticosa* (200 g) sont extraites avec du méthanol plusieurs fois. Après concentration du solvant, du HCl_{((aq))} (5 %) est ajouté et la solution est filtrée. Par la suite, une solution de NH₄OH_{((aq))} (25 %) est ajoutée au filtrat et le mélange est extrait avec du CHCl₃. La phase organique obtenue est évaporée, donnant ainsi 500 mg d'un mélange d'alkaloïdes. Ce mélange est par la suite purifié par chromatographie sur couche mince par centrifugation permettant ainsi d'obtenir la kopsine (8.0 mg), la fruticosamine (30 mg) et la fruticosine (40 mg)».

1.3.3 Les effets biologiques associés à la (-)-kopsine

La kopsine est un poison naturel et depuis longtemps, les peuples autochtones en Asie ont utilisé les feuilles de la plante *Kopsia fruticosa* pour empoisonner leurs fléchettes.^{32,33} Plus récemment des études plus approfondies ont montré que la (-)-kopsine possède des effets cholinergiques et un mode d'action périphérique.^{32,33} L'utilisation de ce composé sur des souris femelles vierges permet une augmentation de la contraction musculaire au niveau des intestins ainsi que de l'utérus.³³ De plus, on a trouvé que la (-)-kopsine peut être utilisée contre l'hypertension.³³ Une réduction

des contractions cardiaques a été observée lorsque la kopsine est injectée à des souris.³³ Les tests ont montré que l'injection d'une dose supérieure à 0.5 mg/kg induit un arrêt cardiaque momentané.³⁴ Il est temps de mentionner qu'il serait intéressant de synthétiser la kopsine et des analogues de celle-ci en laboratoire, pour en étudier les propriétés pharmacologiques plus à fond.

1.3.4 La structure de la (-)-kopsine et les défis synthétiques

La structure de la (-)-kopsine est très complexe. Sa structure heptacyclique incluant le noyau indolique, lui donne une place d'envergure dans la famille des aspidosperma (**Figure 1.9**). En fait, dans une approche énantiosélective comme celle qui est proposée, il faut contrôler tous les centres chiraux sur la molécule. En ce qui concerne la (-)-kopsine, elle possède 6 centres chiraux, représentés par un astérisque sur la figure 1.9. En synthèse organique, la formation de carbones tétrasubstitués constitue autant de défis. En ce qui concerne la kopsine, elle contient quatre carbones tétrasubstitués, notifiés sur la structure par des "C". Le dernier détail et non le moindre dans cette structure est la fonction hydroxycétone (l'alcool en position C3). Cette fonction a causé beaucoup de problèmes lors de la première synthèse effectuée par Magnus et ses collaborateurs.³² En fait, cette fonction est tellement difficile à insérer dans la structure qu'ils ont été obligés de rallonger la synthèse initiale d'une dizaine d'étapes. Effectivement, cet alcool est localisé sur un carbone tétrasubstitué, rendant très difficile l'utilisation de chimie traditionnelle comme la substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2). Le fait que cet alcool soit en tête de pont de petits cycles exclut l'oxydation alpha de la cétone sous forme d'énolate, intermédiaire qui violerait la règle de Bredt.³⁵ Cette description structurale de la (-)-kopsine montre que le défi est d'envergure et qu'il faut aller au devant des éventuels problèmes qui pourraient survenir tout au long de la synthèse.

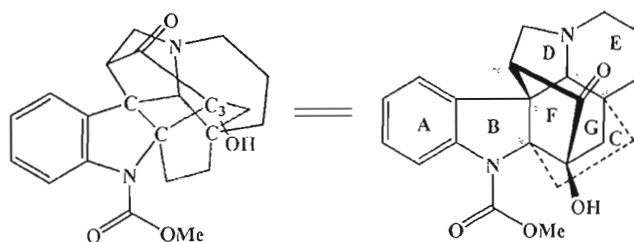
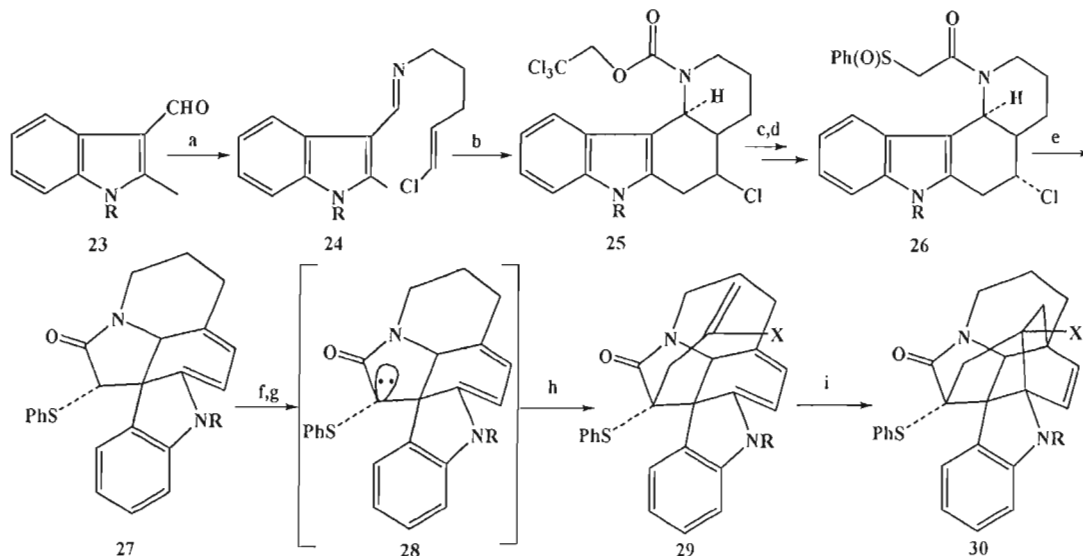


Figure 1.9 : La structure de la (-)-kopsine

1.3.5 La synthèse racémique de Magnus

Le groupe de Magnus a développé une expertise impressionnante dans la synthèse d'alcaloïdes du groupe aspidosperma et la synthèse totale de la kopsine racémique en 22 étapes représente, encore aujourd'hui, un exploit inégalé.^{10,11} La compréhension de cette synthèse, des bons coups comme des mauvais coups, est le point de départ d'une nouvelle proposition de synthèse. La synthèse de Magnus a débuté par la formation, par la condensation d'une amine primaire avec l'aldéhyde indolique **23**, d'une imine **24** (**Schéma 1.7**). Par la suite, une cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire a permis d'obtenir le composé tétracyclique **25**. Le groupe trichloroéthoxyle a par la suite été remplacé par un phénylsulfinylméthyle. Le sulfoxyde **26** a ensuite été soumis à une réaction de Pummerer qui a permis la formation, en une seule étape, du lactame cyclique ainsi que du diène permettant d'obtenir la molécule **27**. Enfin le diénophile a été installé sur la molécule **27** par une énolisation en α du groupement thioéther, permettant d'obtenir la molécule **29**. Dans son approche initiale, Magnus a prévu d'installer le diénophile sous forme d'un énol piégé, ce qui permet d'obtenir le centre α -hydroxycétone en C3 avec la bonne configuration **30**. Il a remarqué que lorsque le $X=Cl$, la réaction fonctionne bien. Par contre, lorsque le $X=OMe$ ou $X=OP(O)(OMe)_2$, la réaction ne fonctionne pas. Le problème dans cette réaction semble relié à la sensibilité à l'encombrement stérique. Malheureusement, la synthèse de la kopsine repose sur le bon fonctionnement de

cette réaction. Ce problème a amené Magnus à repenser son approche pour l'introduction du centre α -hydroxycétone en C3.

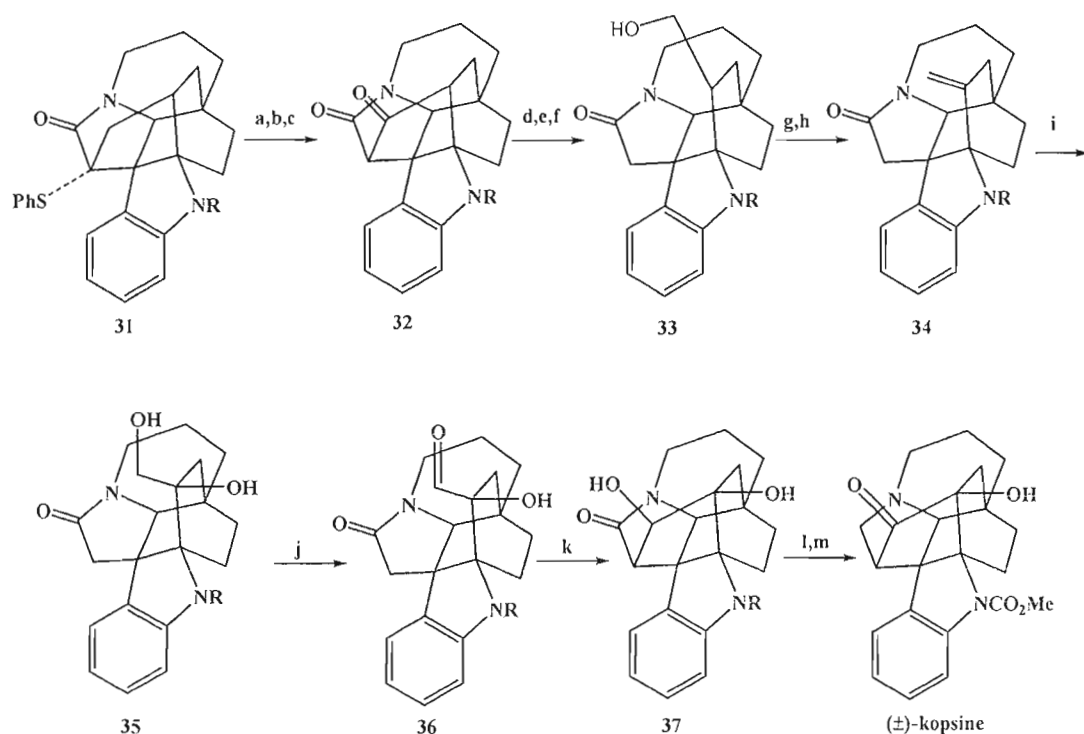


(a) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCl}$, tamis moléculaire 4 Å, 98 %; (b) $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, PhCl , 120 °C, 50 %; (c) Zn , AcOH , THF , H_2O , 90 %; (d) $\text{PhSCH}_2\text{COCl}$, $m\text{-CPBA}$, 91 %; (e) TFAA , CH_2Cl_2 , 78 %; (f) 130 °C, PhCl , 65 %; (g) $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF , 89 %; (h) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$; (i) 100 °C, 81 % (2 étapes).

Schéma 1.7 : Synthèse de Magnus : Préparation de **30**, comportant le squelette carboné heptacyclique de la kopsine, à partir de l'aldéhyde indolique **23**

Pour remédier à ce problème, Magnus a utilisé un diénophile moins encombré ($\text{X}=\text{H}$), ce qui lui a permis d'obtenir la molécule **31** (Schéma 1.8). À partir de là commence un chemin très laborieux vers la synthèse de la kopsine par le groupe de Magnus. Par la suite, le thioéther a été oxydé puis éliminé afin de fournir un système α,β -insaturé, qui a subi immédiatement une attaque nucléophile du méthanol. Enfin, l'oxydation de l'alcool a permis d'obtenir la cétone **32**. Le traitement de cette molécule avec une base aqueuse a permis d'obtenir l'acide carboxylique **33**. Après plusieurs traitements, l'acide carboxylique a été transformé en alcène **34**. Par la suite, la dihydroxylation de la fonction alcène avec du OsO_4 a fourni le diol **35**. L'oxydation de l'alcool primaire a permis d'obtenir un aldéhyde, qui subi une attaque

nucléophile de l'énol formé avec le lactame en condition basique ce qui permet d'obtenir la molécule **37**. Enfin, l'oxydation de l'alcool secondaire a permis d'obtenir la (±)-kopsine. En rétrospective, pour installer la fonction α -hydroxycétone, il a fallu une dizaine d'étapes, comprenant une ouverture de cycle suivie d'une refermeture de cycle, ce qui en plus d'être peu élégant, s'est avéré peu efficace, avec un rendement de 6 % global pour ces dernières opérations.



(a) *m*-CPBA; (b) 230 °C, 67 % (2 étapes); (c) TFAA, PhCl, 130 °C, 70 %; (d) NaOH, MeOH, THF, puis HCl, H₂O, 96 %; (e) Na, C₁₀H₈, DMF, puis ClCO₂Me, H₂O, K₂CO₃, PhCH₂NEt₃Cl, 93 %; (f) Me₂CHCH₂O₂CCl, Et₃N, NaBH₄, THF, 87 %; (g) *o*-NCSeC₆H₄NO₂, PBu₃, THF; (h) H₂O₂, 73 % (2 étapes); (i) OsO₄ (cat), *N*-méthylmorpholine, *t*-BuOH, THF, H₂O, 92 %; (j) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, 95 %; (k) LDA, THF, -78 °C, 91 %; (l) BH₃, THF, puis 5M HCl 37 %; (m) (COCl)₃, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, 78 %.

Schéma 1.8 : Synthèse de Magnus : mise en place de la cétone en C-22 et de l'alcool en C-3 et achèvement de la synthèse de la (±)-kopsine.

Malgré les problèmes rencontrés lors de l'insertion de l'alcool en C-3 et le nombre important d'étapes qui ont été nécessaires pour mener à bien ce projet, les travaux de Magnus constituent la première et l'unique synthèse de la (\pm)-kopsine. Cette approche est très intéressante et nous a permis de prendre toutes les précautions possibles afin d'introduire le centre α -hydroxycétone en C3.

1.4 La synthèse proposée

1.4.0 Généralités

La pertinence d'une nouvelle synthèse de la kopsine se justifie d'abord par le fait que la synthèse de Magnus est une synthèse racémique et difficilement amenable au niveau énantiosélectif. La synthèse proposée, et amorcée dans ce mémoire, est une synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine. Lors de cette synthèse, six centres stéréogéniques devront être contrôlés. Une stratégie efficace en synthèse est d'utiliser un premier centre chiral sur un intermédiaire synthétique pour influencer la configuration des autres centres. Idéalement, un seul centre de chiralité est nécessaire au départ d'un substrat naturel. Cela devrait être possible par l'utilisation d'un substrat de départ chiral, issu de l'acide lactique, naturellement optiquement actif et de réactions qui permettront de transférer cette chiralité dans un contrôle de chaque centre chiral de la (-)-kopsine. Ensuite, la synthèse de Magnus, quoiqu'impressionnante en ingéniosité, a rencontré des difficultés considérables lors de la mise en place de l'ensemble fonctionnel α -hydroxycétone aux positions 3 et 22 de la kopsine. La nouvelle synthèse proposée gardera un point fort de celle de Magnus, en ce sens que le système bicyclo[2.2.2]octane sera constitué par une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire, à la différence que le diénophile contiendra les groupes fonctionnels adéquats (un éther benzylique et une cétone) pour mener facilement à l' α -hydroxycétone convoitée.

1.4.1 Le plan de synthèse

La stratégie proposée dans ce projet devrait permettre le contrôle des différents centres chiraux de la (-)-kopsine (**Schéma 1.9**). La première étape de cette synthèse serait une condensation aldolique entre un aldéhyde **38**, dérivé de l'acide lactique, et l'oxindole **39**. L'alcool obtenu **40** serait ensuite estérifié avec un chlorure d'acide, permettant d'obtenir **41**, le précurseur du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen, qui mènerait à l'acide carboxylique **42**. Cette étape permettrait la formation du premier centre quaternaire chiral de la (-)-kopsine. L'ozonolyse de l'alcène ainsi formé permettrait la formation d'un aldéhyde et le groupement phénylsélénium serait oxydé puis éliminé, ce qui permettrait d'obtenir le système ester α,β -insaturé. Le composé **43** pourrait ensuite subir une condensation d'iminium en cascade avec l'amine primaire **44** pour obtenir le composé **45**. L'énolisation de la cétone induirait ensuite la cyclisation sur le carbonyle du lactame, permettant d'obtenir le composé **46** après la réduction de la cétone. Une déshydratation permettra la formation du diène **47** nécessaire pour la dernière étape clé du projet. Le diénophile **49** est obtenu par une attaque d'un organolithien **48** sur l'aldéhyde du composé **47**. Enfin, une réaction de Diels-Alder [4+2] permet d'insérer le site α -hydroxycétone et la formation de la (-)-kopsine.

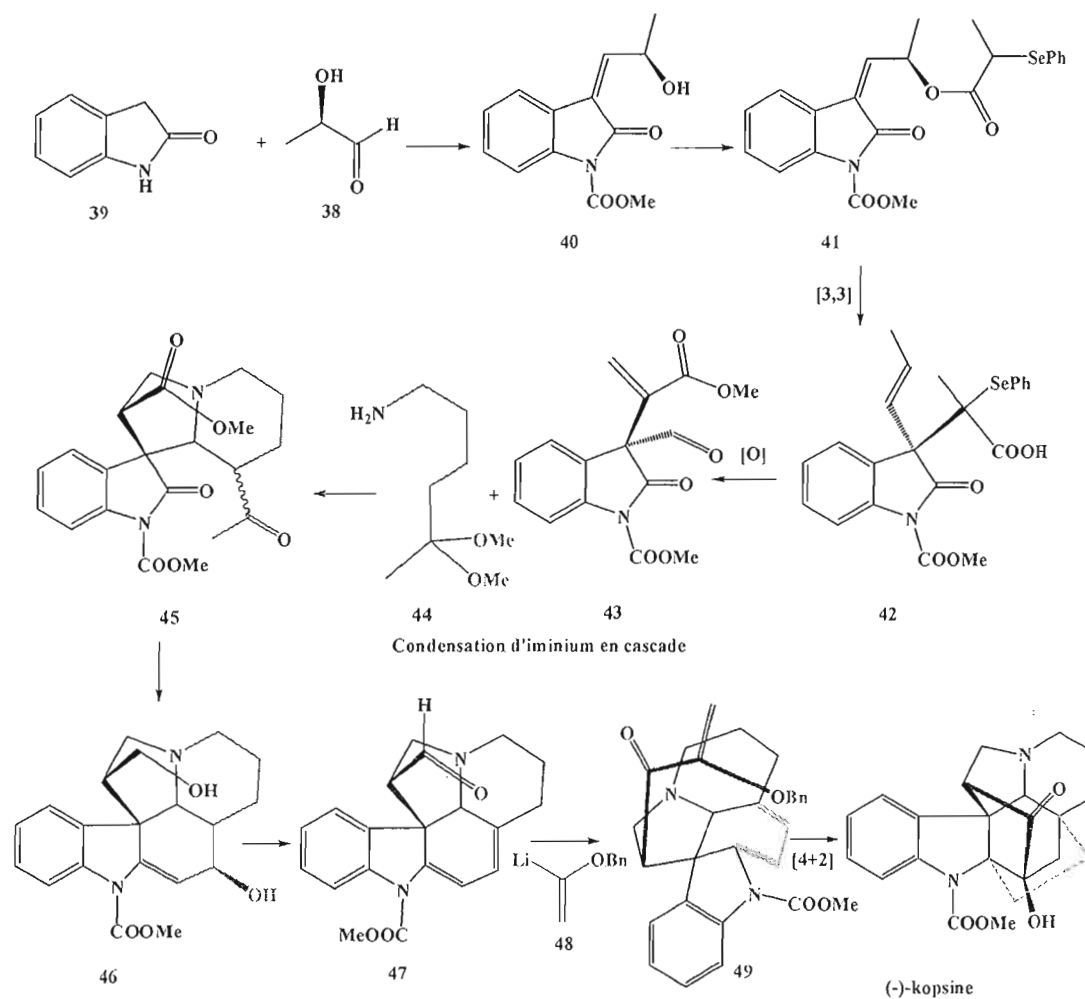


Schéma 1.9 : La rétrosynthèse proposée pour la formation de la (-)-kopsine

1.4.2 Les étapes clés

Dans cette synthèse proposée, certaines transformations peuvent être considérées comme des étapes clés, en raison du nombre de liaisons et de centres chiraux formés. Il est donc opportun de donner plus de détails sur les principes stéréochimiques et mécanistiques qui devraient régir ces réactions sélectionnées : le réarrangement [3,3] sigmatropique, la condensation d'iminiums en cascade et la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire.

1.4.2.1 Réarrangement sigmatropique [3,3]

Tel que mentionné plus haut, un réarrangement [3,3] sigmatropique de type Ireland-Claisen a été envisagé pour permettre la formation stéréocontrôlée du premier carbone quaternaire chiral de la (-)-kopsine. Les réarrangements sigmatropiques sont connus depuis longtemps par les chimistes organiciens et sont assez efficaces pour préparer des centres quaternaires, à condition qu'une force motrice favorise l'équilibre vers les produits désirés. Les réarrangements sigmatropiques sont une importante classe de réactions péricycliques. Ce type de réaction est gouverné par la symétrie et l'orientation des orbitales moléculaires. L'ordre [i,j] montre le nombre d'atomes impliqués dans le système π qui participe au réarrangement. Woodward et Hoffmann³⁵ ont découvert que le recouvrement des orbitales en jeu doit être conforme à certaines règles et celles-ci dictent la viabilité et le déroulement stéréochimique d'un processus péricyclique donné. Tout réarrangement qui ne respecterait pas ces règles serait « défendu », ce qui signifie plus précisément que l'état de transition de cette transformation serait d'énergie très élevée. Des exemples sont donnés dans la **Figure 1.10** qui illustrent le recouvrement orbitalaire favorisant les réarrangements sigmatropique [1,3] d'hydrogène et [3,3].^{34,36} Par exemple, pour le réarrangement [1,3], durant lequel une entité à un atome migre le long d'une entité à 3 atomes, il y a 2 possibilités au point de vue stéréochimique : soit la migration se fait du même côté du système π (processus suprafacial, état de transition **A**), soit elle se fait de part et d'autre (processus antarafacial, état de transition **B**). L'état de transition **A**, qui ne respecte pas les principes de Woodward-Hoffmann, est trop élevé en énergie et le réarrangement [1,3] suprafacial est donc défendu et c'est pourquoi il n'est pas observé expérimentalement. En comparaison, l'état de transition **B**, qui respecte les principes de Woodward-Hoffmann, pourrait justifier le réarrangement [1,3] antarafacial mais, pour des raisons géométriques évidentes, il n'est pas observé non plus expérimentalement. Quant au réarrangement [3,3], la symétrie des orbitales

moléculaires permet le réarrangement suprafacial-suprafacial et c'est le mode suprafacial-antarafacial (non-montré) qui est défendu. Dans le cas du réarrangement [3,3], l'état de transition est dit pseudo-cyclique à 6 membres en raison de la connectivité bout-à-bout des deux fragments à 3 atomes. Ce pseudo-cycle à 6 membres, par analogie avec le cyclohexane, peut se trouver en repliement bateau (état de transition **C**) ou chaise (état de transition **D**), ce dernier étant favorisé la plupart du temps, pour des raisons stériques semblables à celle ayant trait au cyclohexane.

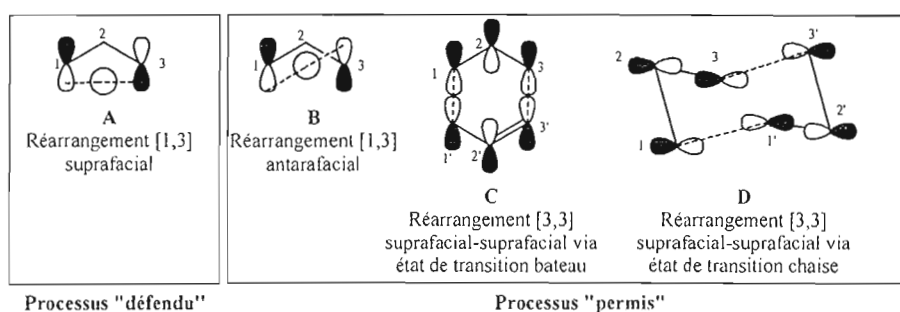


Figure 1.10 : Orientation des orbitales moléculaires lors des réarrangements [1,3] et [3,3]

Différents types de migration peuvent avoir lieu. Quelques exemples sont illustrés à la **Figure 1.11**.^{34,36}

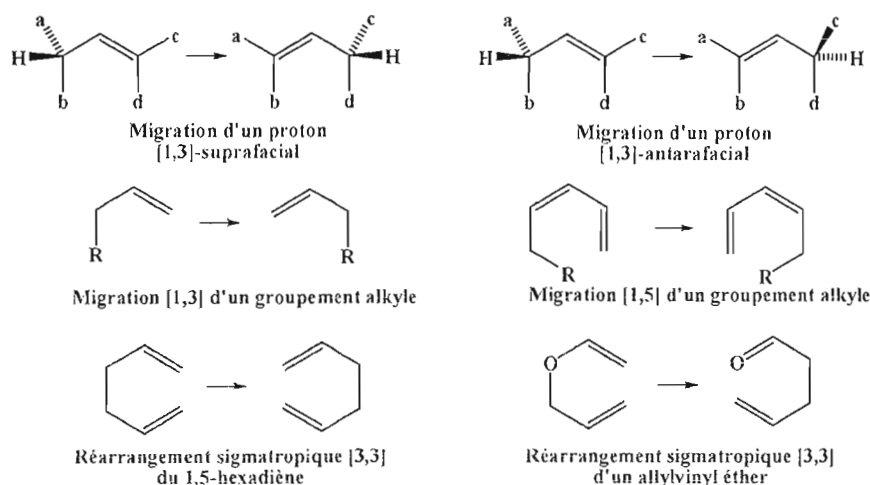


Figure 1.11 : Quelques exemples de réarrangements sigmatropiques

1.4.2.1.1 Le réarrangement de Cope

La réaction de réarrangement de Cope est la conversion d'un dérivé 1,5-hexadiène vers un autre isomère 1,5-hexadiène par un réarrangement sigmatropique [3,3]. Comme la réaction est sous contrôle thermodynamique, l'isomère prédominant à l'équilibre sera le plus stable, donc comportant les alcènes les plus substitués (alcènes disubstitués plus stables que monosubstitués, etc.) et les moins encombrés stériquement, les alcènes *E* étant préférés aux alcènes *Z*. La stéréosélectivité de cette réaction est expliquée par un état de transition pseudo-cyclique à 6 membres, dont la conformation est très importante. (**Figure 1.12**). En fait on considère le réarrangement de Cope comme stéréospécifique, dans la mesure où l'état de transition est présumé sous forme chaise et que la forme bateau est ignorée. Ainsi le stéréoisomère **A**, de stéréochimie 3,4-*anti*, pourrait fournir le produit réarrangé sous forme d'isomères *Z,Z* ou *E,E*, ce dernier étant alors le seul obtenu en raison d'interactions stériques, présentes aussi bien dans l'alcène *Z,Z* qu'au niveau de l'état de transition correspondant. D'autre part, le stéréoisomère **B**, de stéréochimie 3,4-*syn*, fournit le produit réarrangé sous forme d'un mélange d'isomères *Z,E* et *E,Z*, les interactions stériques étant identiques dans ces composés ainsi que dans les états de transition impliqués.^{34,36}

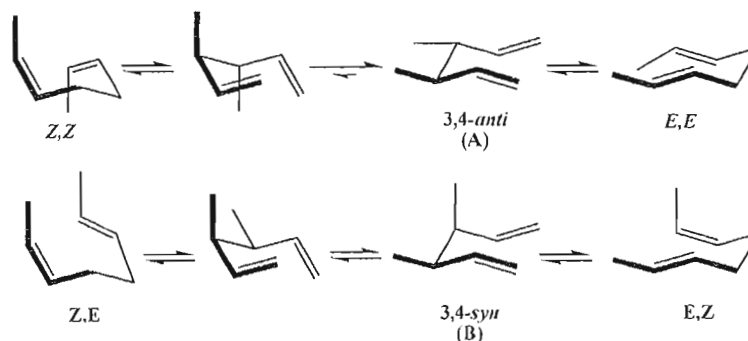


Figure 1.12 : Les états de transition pseudo-chaise responsables de la stéréosélectivité du réarrangement [3,3] de Cope

Ce réarrangement a été utilisé dans plusieurs synthèses et a même permis de former des centres quaternaires de façon très efficace, comme par exemple l'a démontré le professeur Wender et son équipe, lors de la conversion du composé **50** en **51**, intermédiaire synthétique de l'acide (\pm)-damsinique **52** (Schéma 1.10).³⁷ Il faut noter que le rendement excellent découle en partie du fait que la tension de cycle du cyclopropane (environ 120 kJ/mol) a été relâchée lors de la formation du cycloheptadiène, beaucoup moins tendu, ce qui a drainé l'équilibre dans cette direction.

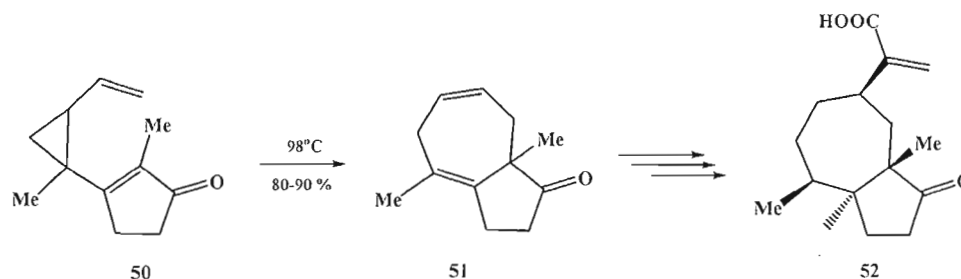


Schéma 1.10 : La formation du premier centre quaternaire de l'acide (\pm)-damsinique

1.4.2.1.2 Le réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen est une transposition sigmatropique [3,3] d'allyl vinyl éther en une γ,δ -énone.³⁸ Les états de transitions de ce réarrangement sont semblables à ceux présentés pour le réarrangement de Cope (**Figure 1.13**). Lors de ce réarrangement, l'équilibre de la réaction favorise toujours le produit final à cause de la formation d'un carbonyle, qui comprend une liaison π_{CO} , plus forte que la π_{CC} incluse dans le substrat. L'encombrement stérique à l'état de transition permet d'avoir un contrôle de la stéréochimie du produit final, de sorte que les alcènes *E* sont favorisés.^{34,36,37}

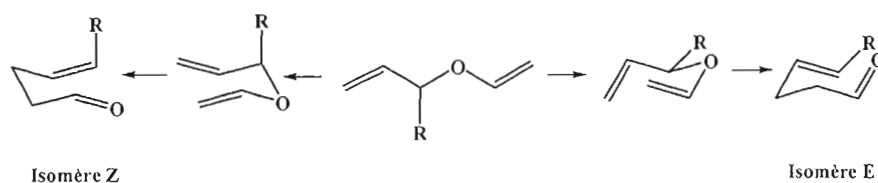


Figure 1.13 : Les deux états de transition pseudo-chaire possibles pour le réarrangement de Claisen

Les travaux du professeur Rychnovsky sur ce réarrangement ont permis de fournir des conditions douces pour effectuer des réarrangements de Claisen en créant des carbones quaternaire (**Schéma 1.11**).³⁹ L'une des particularités de ces conditions est l'utilisation d'un catalyseur organoaluminium. Ce catalyseur facilite non seulement le réarrangement mais permet en même temps de réduire la fonction cétone qui en résulte. Cette réaction est très intéressante car le passage de l'alcool **53** à l'alcool **56** se fait en une seule étape en passant par un intermédiaire acétal mixte **54** puis un éther d'énol **55**.

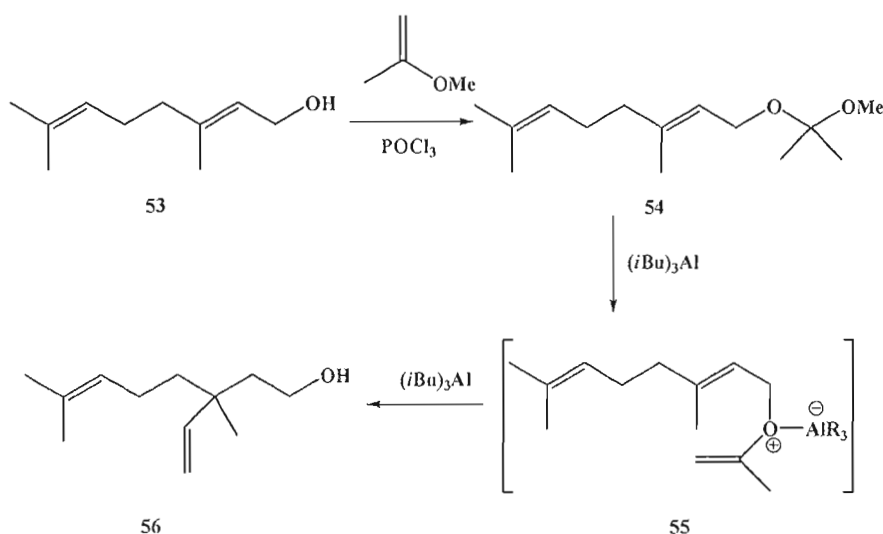


Schéma 1.11 : Le réarrangement de Claisen catalysé par $(i\text{-Bu})_3\text{Al}$ ³⁹

1.4.2.1.3 Le réarrangement de Claisen-Johnson

Il y a plusieurs variétés de réarrangement de Claisen, qui sont caractérisées par les conditions de réactions utilisées ainsi que de la nature exacte de l'espèce réactive. Le réarrangement de Claisen-Johnson, découvert par le professeur Johnson en 1970, est une puissante méthode pour la formation des acides carboxyliques γ,δ -insaturé. Cette modification au réarrangement de Claisen implique la réaction d'un alcool allylique avec un orthoester en présence d'une quantité catalytique d'acide.⁴⁰ Le réarrangement procède via la formation d'un orthoester mixte **59**, qui se décompose en un acétal de cétène **60** (Schéma 1.12). Les orbitales π de cet acétal de cétène interagissent avec le système π allylique pour induire un réarrangement sigmatropique [3,3] et donner le composé **61**. Le mécanisme de cette réaction sera discuté plus en détail dans le chapitre III.

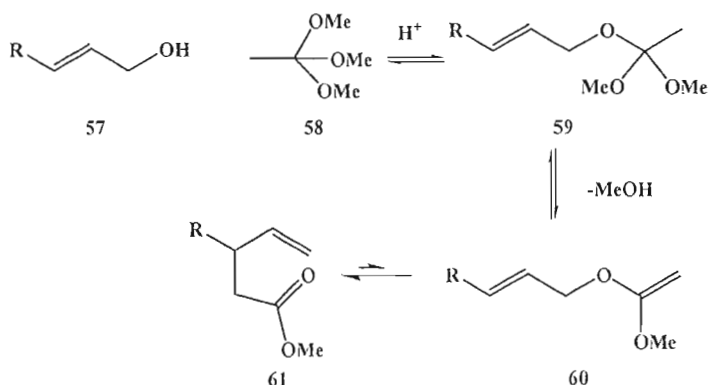


Schéma 1.12 : Le réarrangement de Claisen-Johnson

Ce réarrangement a été utilisé par le professeur Ziegler dans la synthèse de la (\pm)-tabersonine (un alcaloïde indole de type aspidosperma).⁴¹ Ce réarrangement lui a permis d'introduire le premier carbone quaternaire de la molécule (Schéma 1.13).

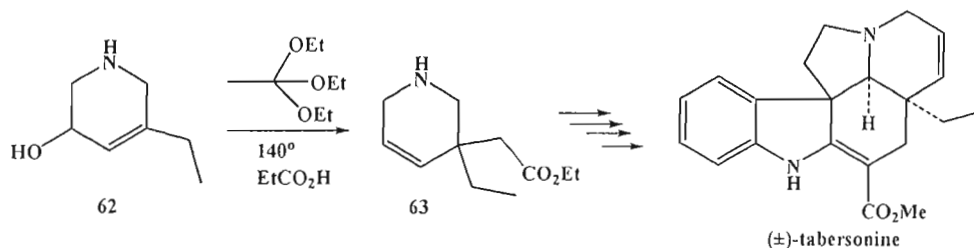


Schéma 1.13 : Le réarrangement de Claisen-Johnson utilisé dans la synthèse de la (±)-tabersonine de Ziegler⁴¹

1.4.2.1.4 Le réarrangement d'Ireland-Claisen

Le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] est une modification apportée au réarrangement de Claisen par le professeur Ireland en 1972.^{42,43,44} Par la suite, plusieurs chercheurs ont appliqué ce réarrangement dans le but de créer de nouveaux centres stéréogéniques sur des molécules complexes. La force motrice de ce réarrangement, comme pour le réarrangement de Claisen classique, est sans contredit la formation d'un carbonyle, possédant une liaison π_{CO} forte. Cette transposition représente la première étape clé du projet et consiste en la formation du premier centre quaternaire chiral de la (-)-kopsine, centre qui est très important pour la suite de la synthèse. En effet, ce réarrangement va permettre le transfert de la chiralité d'un centre stéréogénique secondaire vers un centre quaternaire qui, normalement, va permettre le contrôle des 5 autres centres stéréogéniques de la molécule. Ce réarrangement va s'effectuer selon quatre étapes (**Schéma 1.14**). Les deux premières étapes consistent en la formation d'un énolate **64** suivi d'une silylation permettant d'obtenir l'éther d'énol silylé **65**. La troisième étape est le réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen. Enfin, l'hydrolyse de l'ester silylé **66** permet d'obtenir l'acide carboxylique correspondant **42**.⁴⁴

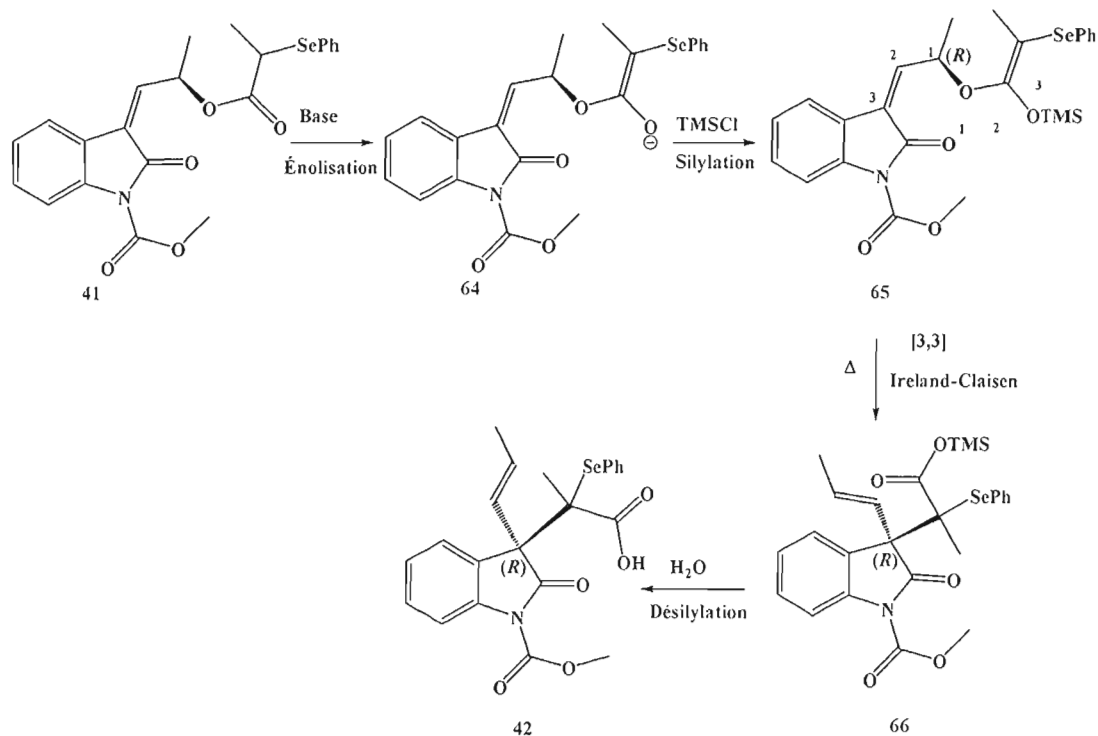


Schéma 1.14 : Le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] en quatre étapes.

Comme c'est le cas pour les réarrangements de Cope et de Claisen, le réarrangement d'Ireland-Claisen procède via un état de transition pseudo-cyclique. Cet état de transition va permettre le transfert de la chiralité dans la molécule. Les deux états de transition possibles sont exposés dans la **Figure 1.14**. L'addition de l'énolate devrait être favorable sur la face *Ré* de l'alcène, via l'état de transition **A** qui est peu encombré. Ce processus mène à la formation du centre chiral de configuration *R* en position 3 de l'oxindole. L'attaque de l'énolate devrait être plus difficile sur la face *Si* de l'alcène, car l'état de transition **B** subit de l'encombrement stérique du carbonyl du lactame avec le groupement R de la chaîne alkyle, en relation pseudo-1,3-diaxiale. Ce processus mènerait à l'énantiomère *S* du produit de réarrangement.

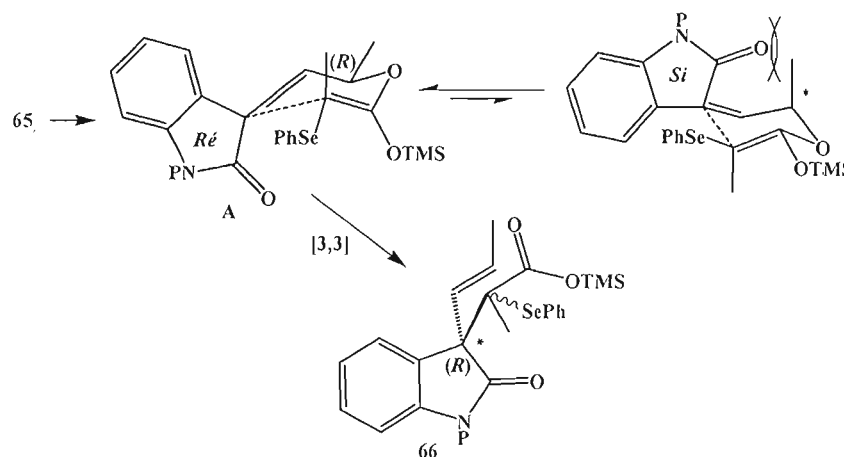


Figure 1.14: Deux états de transition pseudo-chaire possibles lors du réarrangement d'Ireland-Claisen

1.4.2.2 La condensation d'iminiuns en cascade

La deuxième étape clé de la synthèse proposée de la kopsine est une condensation d'iminium en cascade qui permettrait la formation de deux cycles en une seule étape et de trois nouveaux centres stéréogéniques, dont deux devront être contrôlés (**Schéma 1.15**). Ceci procède via une addition conjuguée de l'amine primaire **44** sur l'ester α,β -insaturé **43**, qui devrait fournir l'amine secondaire **67**. Ensuite, une condensation, cette fois intramoléculaire, impliquerait l'amine secondaire et la fonction aldéhyde et permettrait d'obtenir l'intermédiaire iminium cyclique **68**. La cétone méthylique, qui était masquée sous forme d'acétal, devrait être déprotégée et énolée dans les conditions acides et l'énol **68** devrait s'additionner sur l'iminium, menant à la formation du composé tétracyclique **44**. Il est clair que toutes les étapes de cette réaction sont réversibles, ce qui devrait donner à la fin le produit thermodynamique avec la configuration indiquée aux carbones stéréogéniques identifiés avec des astérisques. Par contre, la configuration au niveau du centre voisin de la cétone n'est pas importante, car dans une étape subséquente, il y aura la perte de cette chiralité à la faveur d'une déshydratation.

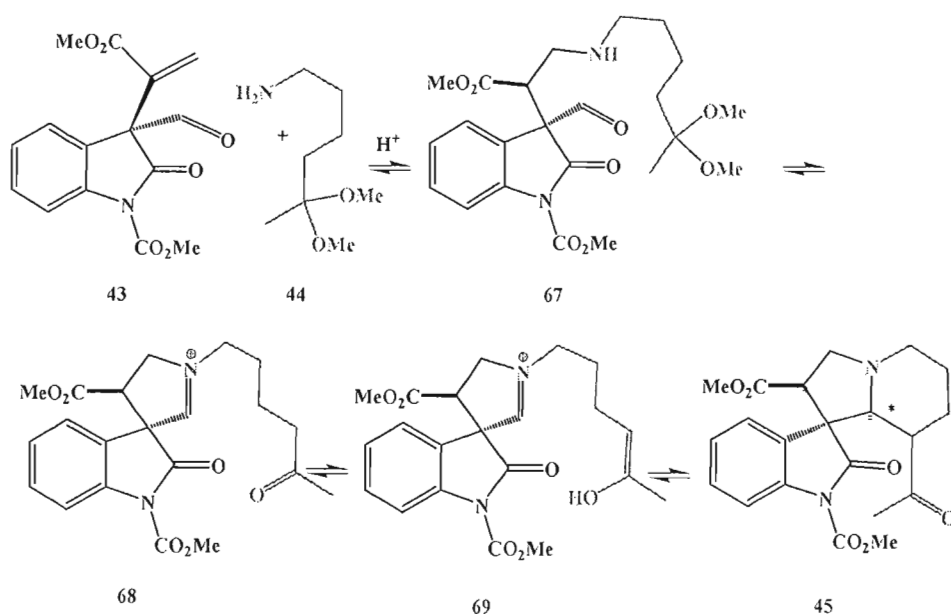


Schéma 1.15 : La condensation d'iminium en cascade

Plusieurs chercheurs dans le domaine des alcaloïdes ont utilisé des polycyclisations d'iminiums en cascade pour former de deux à trois cycles en une seule étape. Par exemple,, le professeur Corey a utilisé cette méthode de cyclisation, en combinant l'amine **70** avec le dialdéhyde **71**, pour former trois cycles en une seule étape avec contrôle de la chiralité lors de la synthèse de l'aspidophytine **72** (Schéma 1.16).⁴⁵

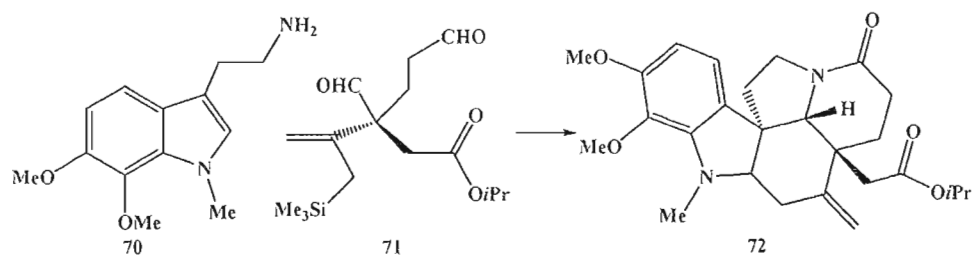


Schéma 1.16 : La condensation d'iminium en cascade utilisée par le professeur Corey dans la synthèse de l'aspidophytine⁴⁵

Par ailleurs, l'équipe du professeur Saxton a appliqué cette cyclisation d'iminium en cascade pour la synthèse de certains alcaloïdes de type *Aspidosperma*.

Par exemple, à partir de l'hydroxytryptamine **73** et de l'aldéhyde **74**, le composé tétracyclique **75** a été obtenu comme un intermédiaire de synthèse en route vers la vincadifformine **76** (**Schéma 1.17**).⁴⁶ Dans ces deux cas, l'amine se retrouve sur le cycle indolique et la condensation se fait sur différents aldéhydes acycliques. Dans l'approche proposée dans ce projet, c'est le contraire qui se produirait. En effet, une amine acyclique se condenserait sur un système indolique.

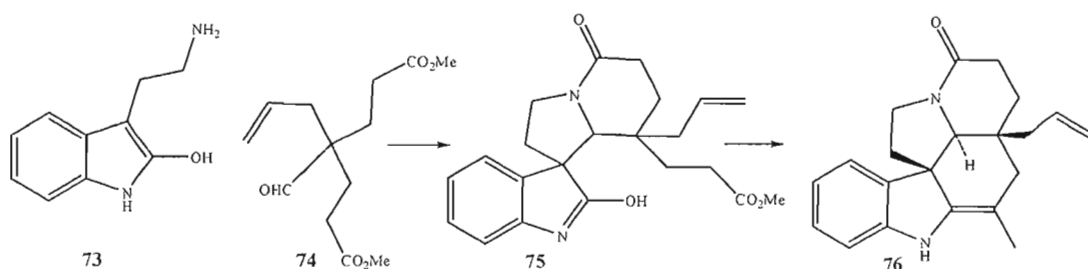


Schéma 1.17 : La condensation d'iminium en cascade utilisé par le professeur Saxton pour synthétiser la vincadifformine⁴⁶

1.4.2.3 Une cyclisation intramoléculaire [4+2] de Diels-Alder

Cette étape clé, durant laquelle l'intermédiaire de synthèse **77** serait transformé en composé heptacyclique **78** comportant le squelette complet de la kopsine, est primordiale pour le bon fonctionnement du projet (**Schéma 1.18**). Grâce à cette cycloaddition, non seulement deux cycles seraient formés simultanément (le système bicyclo[2.2.2]octane), mais également le site α -hydroxycétone serait installé avec la bonne régiochimie. Ceci devrait s'effectuer grâce à l'utilisation d'un diénophile amphiphile, conjugué à la fois avec un groupe électroattracteur (la cétone) et avec un substituant électrodonneur (éther benzylique). De cette façon, le produit de la cycloaddition aurait déjà la fonction alcool en position C-3, sous forme protégée. De plus, trois des six centres stéréogéniques seraient créés, dont deux tétrasubstitués, et ce, de façon stéréospécifique. Cette étape de cycloaddition devrait être régiosélective et stéréospécifique, étant donné que la cyclisation se fait d'une manière

intramoléculaire, ce qui impose nécessairement des contraintes stériques et géométriques.

En ce qui concerne la régiosélectivité, deux facteurs sont à considérer : le facteur géométrique et le facteur électronique. Pour ce qui est du facteur géométrique, étant donné que la chaîne carbonée reliant le diénophile au diène dans le substrat **77** est assez courte, un meilleur recouvrement orbitalaire aurait lieu dans le conformère **A** que dans le conformère **B**. Il en résulterait que la formation du composé **78** devrait être favorisée par rapport à son régioisomère **79**. Il est à noter que la règle *endo* n'est pas applicable dans cette réaction car seul le stéréoisomère résultant d'une approche *exo* est géométriquement possible, ici encore en raison de la courte chaîne reliant le diène au diénophile. De plus, dans cette approche *exo*, la conjugaison entre le système π du carbonyle et les orbitales du diénophile doit être brisée pour des raisons géométriques également.⁴⁷ Pour cette raison, la catalyse par utilisation d'acide de Lewis n'est pas envisagée durant cette cycloaddition de Diels-Alder.

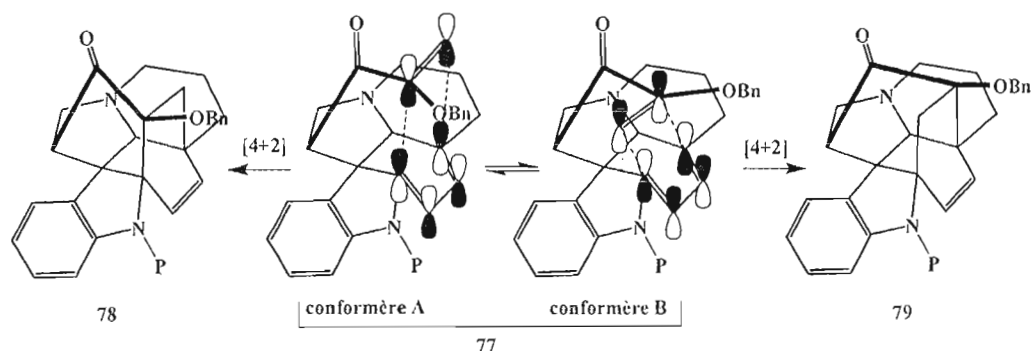
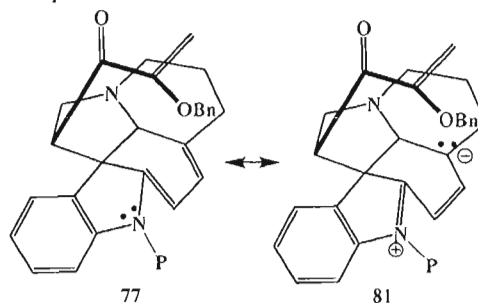


Schéma 1.18 : Les deux régiosomères possibles pour la cyclisation [4+2] de Diels-Alder

Pour ce qui est du facteur électronique, le diène est riche en électrons à cause de la l'électrodonation de l'azote indolique (**Figure 1.15**, forme limite **81**). Par contre, le diénophile est appauvri en électron en raison de l'effet électroattracteur du carbonyle (forme limite **81**) et en même temps enrichi en électrons grâce à

l'électrodonnation du groupement OBn (forme limite **83**). Ce type de système en fait un diénophile amphiphile. Pour prévoir la régioisélectivité lors de la réaction Diels-Alder, le caractère amphiphile du diénophile pourrait rendre dangereux d'invoquer les effets électroniques tels que électrostatiques et HOMO-LUMO, mais tel que mentionné plus haut, la formation du régioisomère **78** semble favorisée par les contraintes géométriques inhérentes au contexte intramoléculaire.

Nature électronique du diène:



Nature électronique du diénophile:

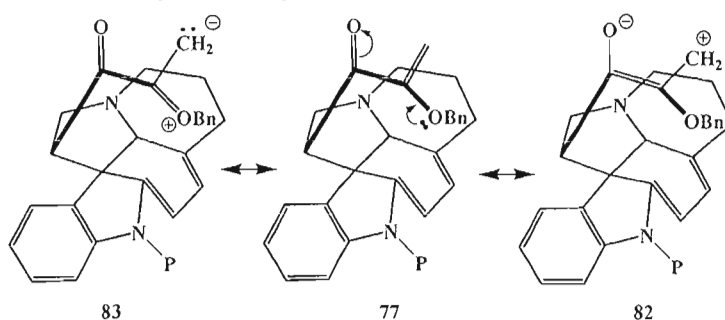


Figure 1.15 : Les effets électroniques du diène et du diénophile dans la réaction de Diels-Alder⁴⁷

On trouve quelques exemples dans la littérature pour lesquels ce type de diénophile amphiphile est utilisé pour la synthèse totale, ce qui démontre que la réactivité de ce type de diénophile. Par exemple, le professeur Sazaki a synthétisé, à partir du diénophile **84** et du diène **85**, le composé **86** avec un rendement acceptable (Schéma 1.19).⁴⁸

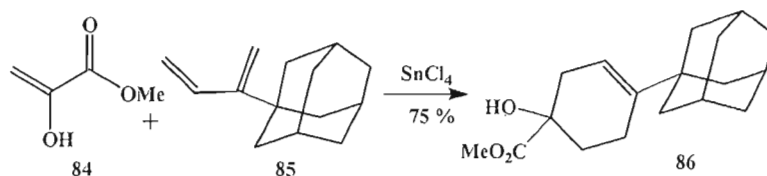


Schéma 1.19 : La réaction de Diels-Alder utilisée par Sazaki pour former l'alcool tertiaire **86**.⁴⁸

1.5 Le but de la présente recherche

1.5.1 Objectif général

L'objectif général du projet, qui déborde du cadre de ce qui peut être fait dans les travaux de maîtrise, est d'effectuer la première synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine. Ceci implique qu'il faut contrôler les six centres chiraux de la molécule ainsi que surmonter les difficultés que représente la formation des quatre carbones quaternaires. En raison de la complexité de sa structure heptacyclique, cette molécule représente un défi d'envergure au point de vue synthétique.

1.5.2 Objectifs spécifiques

Dans une synthèse totale comme celle qui a été amorcée dans ce projet de recherche, les réactions sont développées sur des substrats racémiques et ce, même si l'objectif final est de réaliser la synthèse énantiosélective de la kopsine. Ceci permettra d'utiliser des substrats moins coûteux et l'impact sur les réactions effectuées est nul ou minime, sauf pour ce qui est du réarrangement [3,3], pour lequel, une fois qu'on aura trouvé les bonnes conditions de réaction sur substrat racémique, il sera important de vérifier l'efficacité du transfert de chiralité en utilisant un substrat énantipur et en déterminant la pureté optique du produit de réarrangement. Un objectif spécifique principal consiste à vérifier le bon fonctionnement de différentes étapes clés du projet. Comme premier objectif, l'étape

du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen sera investiguée, ce qui implique la synthèse du substrat du réarrangement (environ 6 étapes) selon de la chimie assez simple : réactions de condensation aldolique, estérification, protections et déprotections. Comme second objectif, la cycloaddition intramoléculaire [4+2] de Diels-Alder sera étudiée, via la préparation d'un substrat modèle cette fois-ci. Cette étape se retrouvant à la fin de la synthèse, il est préférable de préparer un substrat similaire au substrat de la synthèse, mais qui sera plus rapide à préparer. Dans ce cas, les informations recueillies sur la réactivité du modèle pourront être extrapolées pour mieux assurer les dernières étapes de la synthèse.

CHAPITRE II

ÉTUDE DU RÉARRANGEMENT D'IRELAND-CLAISEN ET VARIANTES POUR FORMER UN OXINDOLE 3,3-BIFONCTIONNALISÉ

2.1 Formation d'un oxindole 3,3-bifonctionnalisé et synthèse de la kopsine

Tel que vu dans l'introduction, la synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine débute par l'élaboration d'un centre quaternaire en position 3 de l'oxindole, tel que dans le rétron **42** (**Figure 2.1**). Les chaînes fonctionnalisées attachées à ce carbone serviront ensuite à élaborer le reste de la structure de la kopsine, notamment via des réactions de cyclisation diverses. De plus, le centre quaternaire en position 3 de l'oxindole est le premier centre stéréogénique de la synthèse, ce qui lui confère un rôle primordial dans le contexte d'une synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine. Effectivement, ce centre devrait contrôler la chiralité des autres centres stéréogéniques (cinq) présents dans la kopsine. Le plan de synthèse de la kopsine qui a été élaboré prévoit que ce centre quaternaire pourrait être élaboré par un réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen via l'ester allylique **41**, avec transfert de chiralité à partir d'un alcool de départ chiral, en l'occurrence l'acide lactique. Ce chapitre décrit les efforts déployés pour générer des oxindoles 3,3-bifonctionnalisés par différentes variantes de réarrangements de Claisen.

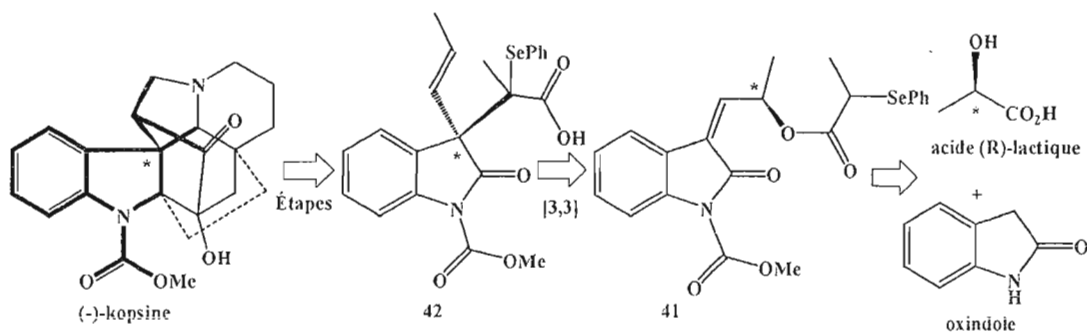


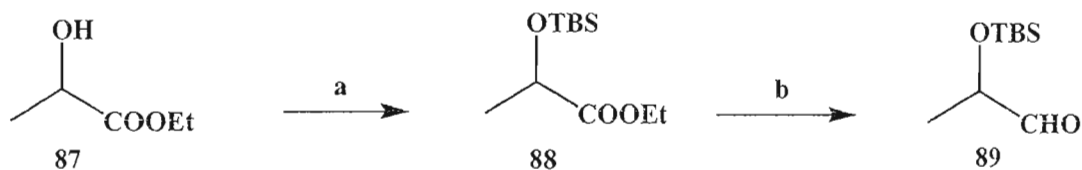
Figure 2.1 : Situation du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen pour préparer un oxindole 3,3-bifonctionnalisé dans le contexte de la synthèse de la (-)-kopsine

2.2 La synthèse racémique versus la synthèse énantiosélective

Étant donné le caractère préliminaire des expériences effectuées au regard de la synthèse énantiosélective de la (-)-kopsine, des composés racémiques ont été utilisés afin de vérifier le bon fonctionnement des différentes étapes de la synthèse. Une fois que la séquence de transformations serait bien déterminée, alors des composés énantiopurs pourraient être utilisés afin de confirmer le contrôle des différents centres chiraux de la molécule. Il est primordial de bien choisir les réactifs dans une approche énantiosélective, car un mauvais choix peut mener à la perte d'un ou de plusieurs centres chiraux éventuellement déjà installés sur la molécule.

2.3 Synthèse de précurseur du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen à partir de l'oxindole

La synthèse commence par la préparation de l'aldéhyde **89** à partir du lactate d'éthyle (racémique) **87** suivant le **Schéma 2.1**. Dans la première étape, l'alcool **87** a été protégé par le groupement TBS dans des conditions usuelles avec un bon rendement. La deuxième étape consiste en la réduction de l'ester **88** à l'aldéhyde **89**, réduction qui a été effectuée directement, de façon chimiosélective sans sur-réduction, avec le réactif DIBAL, à basse température. Il est important de mentionner que l'aldéhyde obtenu est très volatil et qu'il fallait prendre toutes les dispositions pour ne pas perdre le produit lors de l'évaporation du solvant.^{49,50,51}



(a) Lactate d'éthyle (racémique), TBSCl (1.2 éq.), imidazole (2.0 éq.), DMF, 2 jours, 98 % ; (b) DIBAL-H (2.0 éq.), Et_2O , -78°C , 3 h, 98 %.

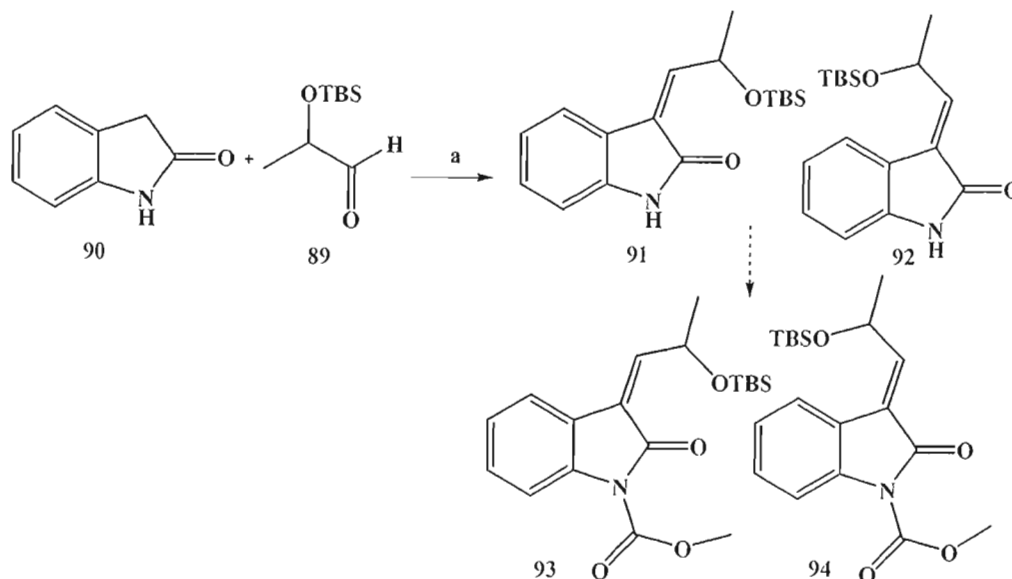
Schéma 2.1 : Formation de l'aldéhyde **89** à partir du lactate d'éthyle

La réduction de l'ester **88** par le DIBAL-H a été optimisée. Les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau 2.1**. D'abord, une variation de la concentration de la solution a été faite, ce qui a permis d'augmenter le rendement de la réaction de 76 % à 86 % (Entrées 1 à 3). Par la suite, en gardant une concentration constante de 0.5 M de la solution, on a augmenté le nombre d'équivalent de l'agent réducteur ce qui a amené une amélioration du rendement (Entrée 4). Enfin, grâce à l'utilisation d'une quantité appréciable de l'ester **88**, il était possible d'augmenter encore plus la concentration de la solution tout en diminuant le nombre d'équivalents de l'agent réducteur, ce qui a permis d'optimiser cette réaction avec un rendement de 98 % (Entrée 5).

Tableau 2.1 : Les différentes réactions d'optimisation pour l'étape de la réduction de l'ester **88** en utilisant comme réducteur le DIBAL-H

Entrée	Stoechiométrie DIBAL-H (éq.)	Concentration De la solution(M)	Rendement (%)
1	1.4	0.1	76
2	1.4	0.2	82
3	1.4	0.5	86
4	2.8	0.5	93
5	2.0	1.1	98

La prochaine étape est la réaction d'aldolisation entre l'oxindole **90** et l'aldéhyde **89** (**Schéma 2.2**).¹² Le produit final issu de cette réaction est un mélange (1 : 1) d'isomères Z et E (respectivement les molécules **91** et **92**) avec un rendement global de 46 %. Ces deux isomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice mais une fois les deux isomères séparés, une étude par CCM et par spectroscopie RMN ¹H a indiqué que la molécule **91** s'isomérisait en **92** à température ambiante. Cette isomérisation affecterait le rendement de la réaction d'acylation et compliquerait la suite de la synthèse parce que le réarrangement [3,3] prévu comme première étape clé est sensible à la stéréochimie de l'alcène.



(a) **88** (1.1 éq.), pipéridine (0.2 éq.), MeOH, 24 h, 46 %.

Schéma 2.2 : Condensation aldolique de l'aldéhyde **89** avec l'oxindole **90**

Grâce à la spectroscopie RMN ^1H et aux expériences nOe, il a été possible de déterminer avec précision le signal caractéristique qui permet de différencier entre les deux isomères : le déplacement chimique du signal du proton H_A du composé *E* **92** est à 5.2 ppm tandis que celui du composé *Z* **91** est à 5.8 ppm (**Figure 2.2**). L'identification stéréochimique a été déduite de l'expérience nOe qui a été effectuée sur les deux composés. Pour l'isomère **91**, l'irradiation du proton H_A à 5.2 ppm permet de voir un effet nOe avec le proton H_B du cycle aromatique (gain de 18 %) ainsi que le méthyle qui lui est adjacent (gain de 4.5 %). Ceci prouve que ce composé est bien l'isomère *E*.

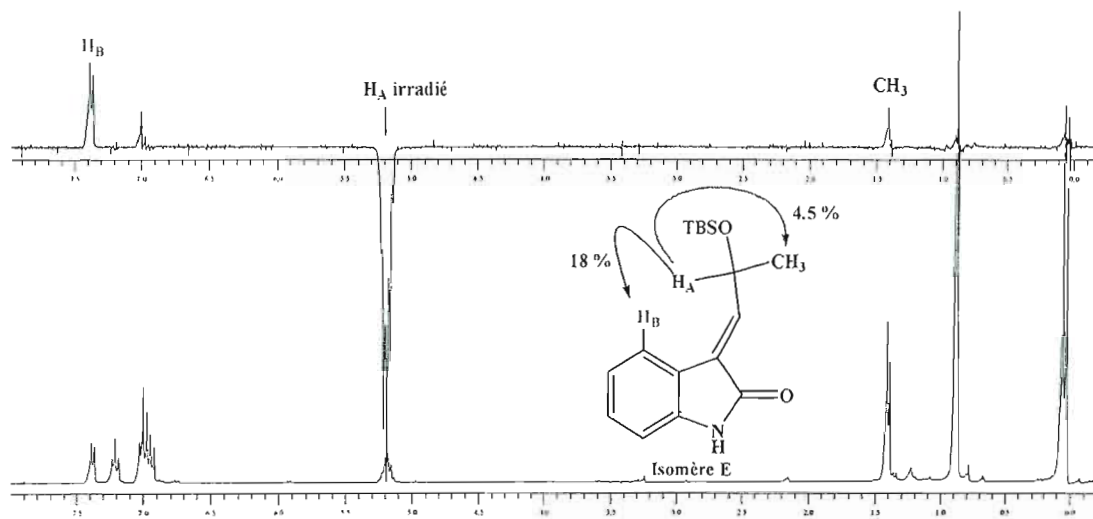


Figure 2.2 : Effets nOe observés par irradiation du proton à 5.2 ppm de l'isomère *E* **92**

Une expérience de contrôle a été effectuée sur l'autre isomère obtenu **91** de stéréochimie *Z* (**Figure 2.3**). L'irradiation du proton H_A à 5.8 ppm a permis de voir un effet de rehaussement nOe avec les protons du méthyle seulement (gain de 2.3 %). L'absence d'effet nOe entre le proton H_A et le proton du cycle aromatique est consistant avec le fait que ces deux protons sont trop éloignés pour permettre un transfert d'énergie de relaxation spin-spin, ce qui confirme effectivement la configuration *Z* de **92**.

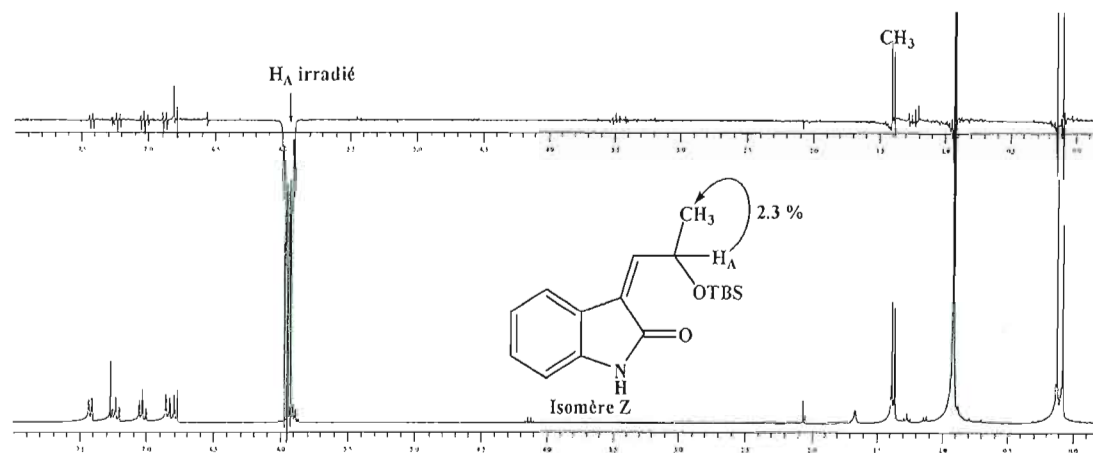
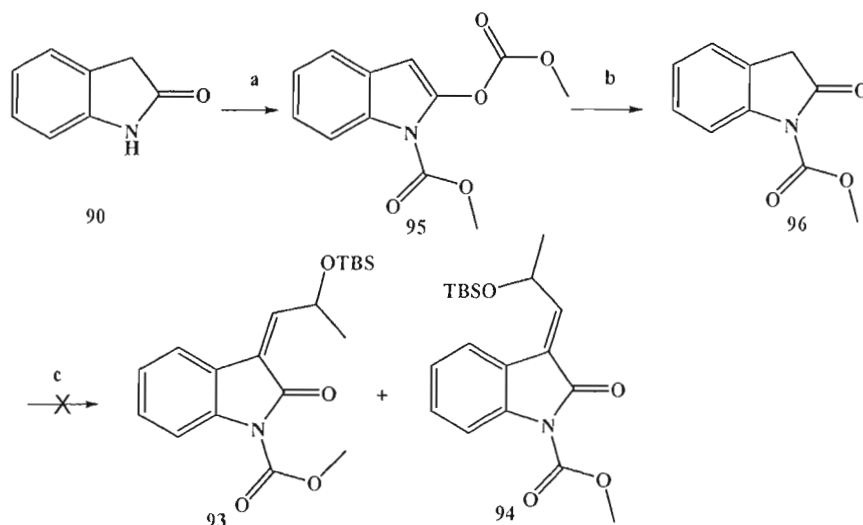


Figure 2.3 : Effets nOe observés par irradiation du proton à 5.8 ppm de l'isomère Z **91**

Étant donnée l'isomérisation facile des alcènes **91** et **92**, cette première approche a été délaissée pour une deuxième voie de synthèse qui consistait, en premier lieu, en la protection de l'oxindole sous forme de carbamate, suivie par la réaction d'aldolisation (**Schéma 2.3**). Le but était de voir si la *N*-protection pouvait ralentir l'isomérisation. Pour ce faire, la triéthylamine a été utilisée comme base pour déprotoner l'oxindole, en présence de chloroformiate de méthyle selon un protocole déjà établi.^{52,53} Dans ces conditions, la base s'est avérée assez forte, pour non seulement pour arracher le proton sur l'azote de la fonction lactame, mais aussi pour former l'énol du lactame qui a été piégé par le chloroformiate de méthyle. Alors le carbamate-carbonate **95** a été obtenu avec un rendement de 60 %. Toujours selon le même protocole, le composé **95** a été traité avec du carbonate d'ammonium, donnant ainsi le produit désiré **96** avec un rendement de 50 %. Il restait à effectuer l'aldolisation entre l'oxindole carbamate **96** et l'aldéhyde **89**.



(a) ClCO_2Me (2.2 équ.), Et_3N (2.0 équ.), THF, 3 h, 60 %; (b) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.0 équ.), DMF, (c) **89** (1.1 équ.), pipéridine (0.2 équ.), MeOH, 24 h, aucune réaction.

Schéma 2.3 : Protection de l'oxindole sous forme de carbamate et tentative d'aldolisation

Dans les conditions utilisées précédemment, il n'y a eu aucune réaction d'aldolisation, tel qu'observé par chromatographie sur couche mince (CCM) et spectroscopie RMN ^1H . Il est difficile d'expliquer pourquoi la protection de l'oxindole empêche la condensation aldolique. Il est à noter qu'un mélange des deux isomères était attendu et que cela aurait compliqué la purification des produits d'aldolisation. Une synthèse impliquant une meilleure stéréosélectivité *Z/E* lors de la condensation aldolique était souhaitable et est présentée à la section suivante.

2.4 Synthèse d'un précurseur du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen à partir du 4-iodooxindole

2.4.1 La synthèse du 4-iodooxindole

À la lumière de ces résultats, il fallait trouver une nouvelle voie de synthèse afin d'aboutir à la molécule **93** et préférablement, favoriser l'isomère un isomère

géométrique lors de l'aldolisation pour simplifier l'isolation des composés et mieux prévoir la réactivité à l'étape du réarrangement [3,3]. Dans la synthèse de l'alcaloïde gelsémine, le groupe de Fukuyama¹¹ a rencontré le même problème de stéréosélectivité lors d'une condensation aldolique entre un aldéhyde et l'oxindole. Pour contrer ce problème, le 4-iodooxindole **100** (synthétisé en 6 étapes) a été utilisé afin d'encombrer sensiblement l'isomère *E* et ainsi favoriser l'isomère *Z* (**Schéma 2.4**).¹²

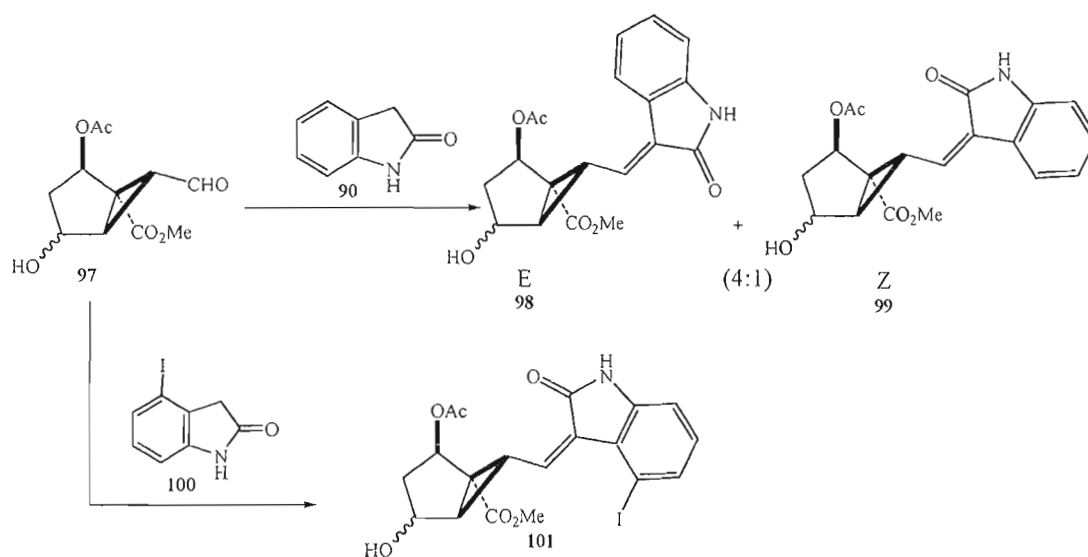
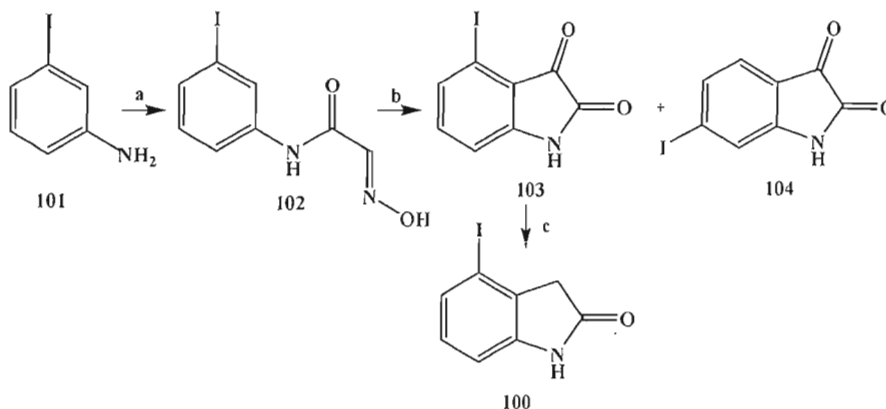


Schéma 2.4 : Condensation aldolique du 4-iodooxindole donnant l'alcène *Z* sélectivement lors de la synthèse de la gelsémine de Fukuyama

Il y a lieu de penser que l'utilisation du 4-iodooxindole **100** comme substrat permettra aussi de contrôler la stéréochimie de la condensation aldolique qui nous intéresse. Ultérieurement dans la synthèse il sera possible de remplacer l'iode par un hydrogène via réduction radicalaire pour arriver à la kopsine; alternativement l'iodoarène pourrait permettre des réactions de couplage, menant à des analogues de la kopsine.

Comme la préparation du 4-iodooxindole de Fukuyama en six étapes allonge sensiblement la synthèse, il fallait trouver une voie de synthèse plus courte pour obtenir le composé **100**. Une préparation en trois étapes à partir de la 3-iodoaniline **101** a été effectuée selon le protocole de Polychronopoulos (Schéma 2.5).^{55,56,57,58}



(a) Chloral hydraté (1.1 éq.), Na₂SO₄ (9.0 éq.); hydrochlorure d'hydroxylamine (3.2 éq.), HCl_(aq) (conc., 3.0 éq.), H₂O, 95 %; (b) H₂SO₄ (conc.), 73 % de **103** et 19 % de **104**; (c) hydrate d'hydrazine (18 éq.), H₂O, 125 °C, 60 %.

Schéma 2.5 : Préparation du 4-iodooxindole **100** à partir de la 3-iodoaniline **101**

La première réaction de la séquence consistait à former l'isonitrosoacétanilide **102** par traitement de l'iodoaniline **101** avec du chloral hydraté et de l'hydroxylamine en milieu acide, selon le mécanisme montré au Schéma 2.6.

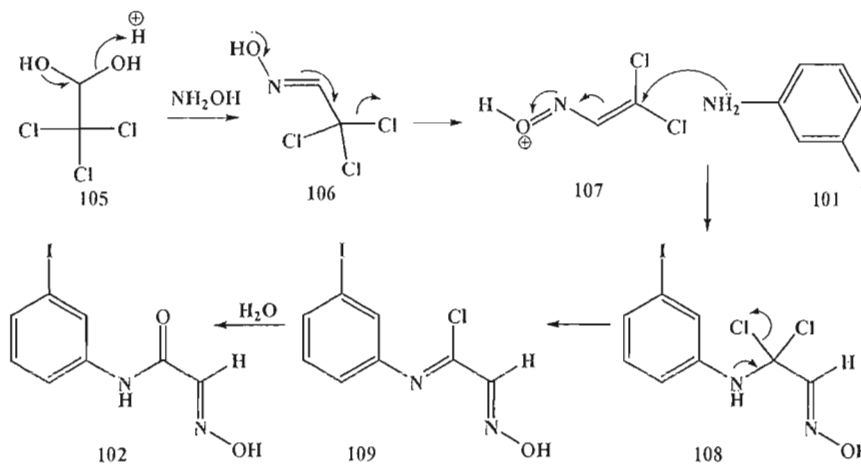


Schéma 2.6 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du composé **102**

En ce qui concerne la deuxième réaction, le composé **102** est mis en présence d'acide sulfurique concentré pour former le composé **103** (**Schéma 2.7**). Le professeur Danishefsky a proposé deux mécanismes qui peuvent expliquer le chemin suivi par cette réaction.⁵⁸ Le premier mécanisme consiste en la formation d'un nitrile en déshydratant l'oxime en milieu acide. Par la suite, il y aurait attaque du système π du cycle aromatique sur le nitrile activé par l'acidité du milieu, donnant l'imine **113**, qui par hydrolyse donnerait le composé **103**.

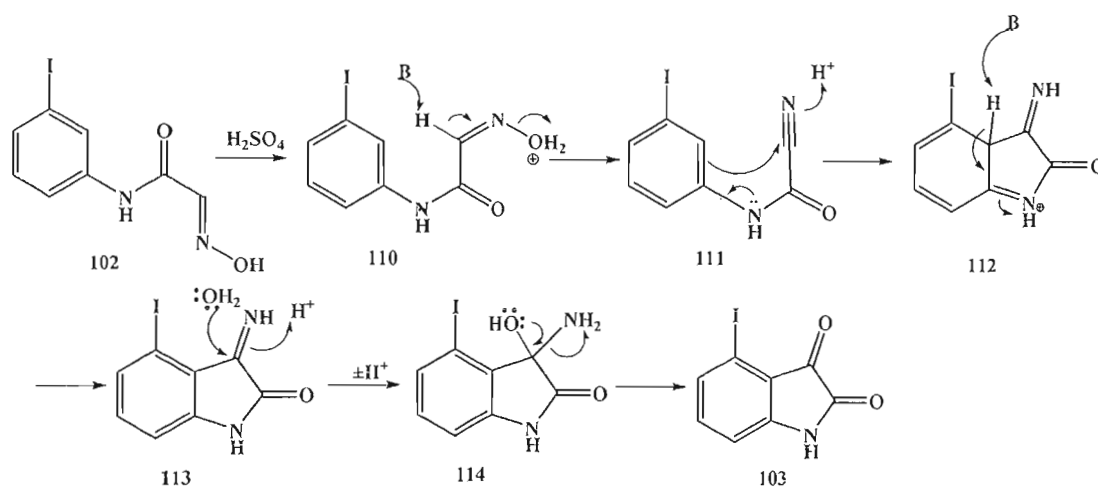


Schéma 2.7 : Un premier mécanisme proposé pour la formation du composé **103**⁵⁸

Le deuxième mécanisme proposé par Danishefsky semble plus probable que celui mentionné précédemment.⁵⁸ Théoriquement, la formation du cycle indolique est plus rapide que la déshydratation de l'oxime ou le réarrangement de Beckmann.⁵⁸ Ceci laisse supposer que la cyclisation se ferait avant la déshydratation de l'oxime. Ce mécanisme consiste en premier lieu à faire la cyclisation par attaque de l'aromatique sur l'oxime protoné, suivie par la formation de l'imine et enfin une désamination via hydrolyse, qui mènerait à l'iodoisatin **103** (**Schéma 2.8**).

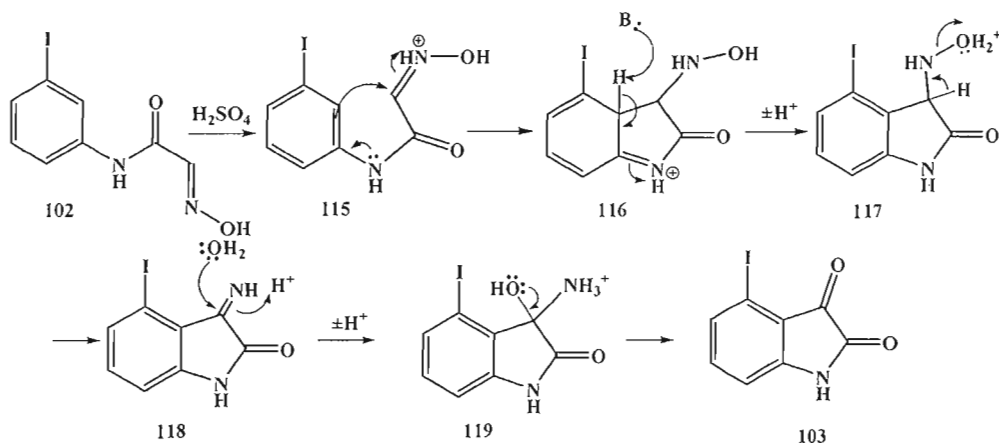


Schéma 2.8 : Un deuxième mécanisme proposé pour la formation l'iodoisatin **103**⁵⁸

La dernière étape de cette synthèse est la réduction du groupement cétone de l'iodoisatin **103** par une réaction de Wolff-Kishner en utilisant l'hydrazine comme réactif. Le mécanisme de cette réaction est présenté dans le **Schéma 2.9**.⁵⁹

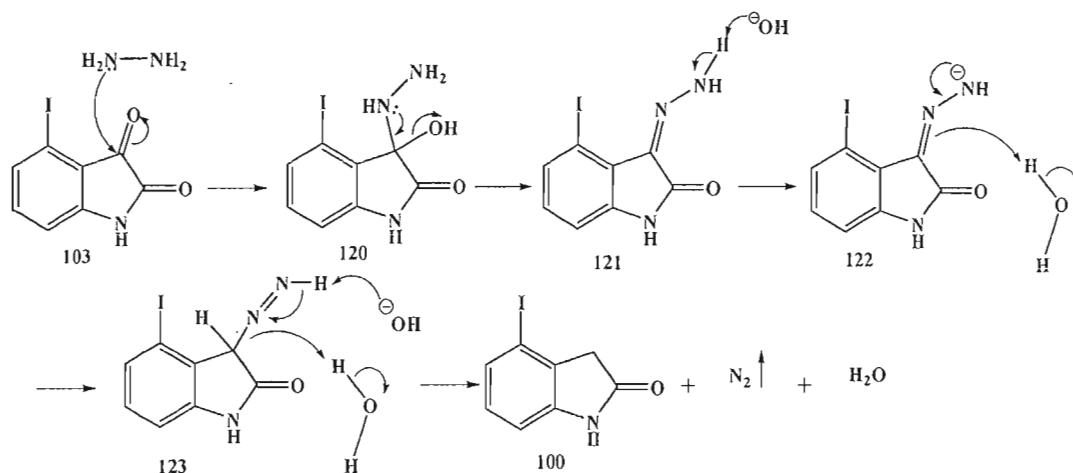
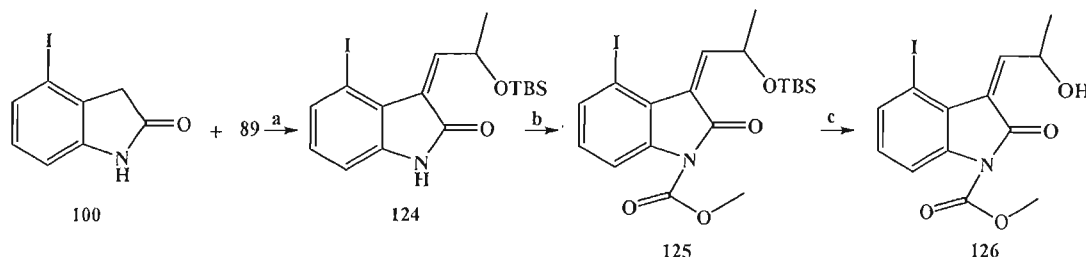


Schéma 2.9 : Mécanisme réactionnel de la réaction de Wolff-Kishner

2.4.2 Condensation aldolique entre le 4-iodooxindole **100** et l'aldéhyde **89**

Après avoir synthétisé le 4-iodooxindole **100**, il était maintenant possible de faire le couplage avec l'aldéhyde **89** (**Schéma 2.10**). Il faut rappeler que la présence de l'iode en position 4 devrait encombrer l'isomère *E*, ce qui aurait pour effet de favoriser l'isomère *Z* d'un point de vue stérique.¹² La condensation aldolique s'est

avérée une réaction très propre et efficace car seul l'isomère *Z* **124** été détecté et le rendement de la réaction a été optimisé à 80 %.



(a) **89** (2.2 éq.), pipéridine (0.2 éq.), MeOH, 24 h, 80 %; (b) ClCO₂Me (2.2 éq.), Et₃N (2.0 éq.), THF, 48 h, 97 %; (c) HF (2.0 éq.), 17 h, 91 %.

Schéma 2.10 : Condensation aldolique entre le 4-iodooxindole **100** et l'aldéhyde **89**, protection du lactame et déprotection de l'alcool **126**

Les données d'optimisation de l'aldolisation sont consignées dans le **Tableau**

2.2.

Tableau 2.2 : Optimisation des conditions de formation du composé **124**

Entrée	89 (éq.)	Pipéridine (éq.)	[oxindole] (M)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	1.0	0.2	0.1	20	64
2	1.1	0.4	0.1	20	66
3	1.1	0.6	0.2	20	62
4	1.5	0.4	0.5	18	80
5	1.5	0.4	0.2	17	68

Il faut noter qu'aucune preuve de stéréochimie du composé **124** n'a été obtenue. À la section précédente, les composés **91** et **92** possédaient un proton en position 4 de l'oxindole, ce qui permettait de fournir un effet nOe dans le cas de l'isomère *E*. Par contre, le composé **124** contient un iode en cette position, éliminant la possibilité d'avoir un effet nOe. Néanmoins, les preuves de structures obtenues pour les composés analogues **91** et **92** permettent de différencier les deux isomères en se basant sur les déplacements chimiques. En effet, le déplacement chimique du

proton H_A en α de l'éther silylé pour le composé **91** (isomère *Z*) se retrouve à 5.8 ppm et celui de l'isomère **92** (isomère *E*) à 5.2 ppm. Grâce à ces données et le fait que le proton dans le composé **124** est observé à 6.3 ppm, on est arrivé à la conclusion que, conformément aux résultats décrits par Fukuyama avec le 4-iodooxindole, le produit exclusif issu de l'aldolisation **124** était l'isomère *Z* (**Figure 2.4**). Le signal correspondant à l'isomère *E* n'a pas même été détecté par RMN 1H .

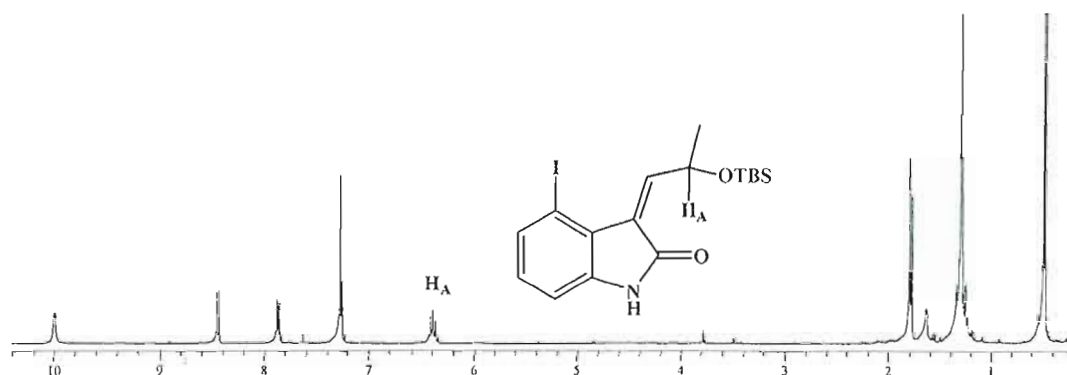


Figure 2.4 : Spectre RMN 1H du composé **124** effectué dans du $CDCl_3$

L'iode de la molécule **124** a été conservé en place, ce qui a sans doute contribué à ce que la configuration *Z* de l'alcène soit assez stable pour effectuer les prochaines étapes. En ce qui concerne la protection de l'amide, la réaction a été optimisée avec un rendement de 97 %. Les résultats de l'optimisation sont consignés dans le **Tableau 2.3**.

Tableau 2.3 : Optimisation des conditions de protection du lactame **124** en carbamate **125**⁵¹

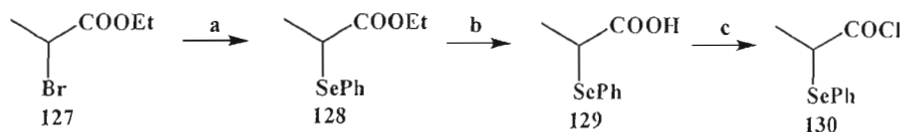
Entrée	$ClCO_2Me$ (éq.)	Et_3N (éq.)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	2.2	2	3	30
2	2.2	2	24	75
3	2.2	2	48	85
4	4.4	3	3	97

L'étape de la déprotection de l'alcool a causé quelques problèmes. Un premier essai de clivage de l'éther silylé **125** par le TBAF, réactif standard de déprotection du groupement TBDMS, n'a pas permis d'observer de réaction. Il se pourrait que l'éther silylé soit trop encombré pour permettre à l'anion fluorure d'attaquer sur le groupement silyle. Les acides HF et HCl ont ensuite été essayés,^{60,63} la protonation de l'oxygène rendant l'atome de silicium plus susceptible à l'attaque nucléophile. Quoique les deux acides ont permis d'obtenir l'alcool **124**, le rendement a été supérieur avec l'acide fluorhydrique. Les résultats de la déprotection de l'alcool sont consignés dans le **Tableau 2.4**.

Tableau 2.4 : Optimisation des conditions pour le clivage de l'éther silylé **125** et obtention de l'alcool **126**⁶⁰

Entrée	Réactifs	Ratio (éq.)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	HCl	5	24	40
2	HCl	10	24	74
3	HF	2	3	44
4	HF	2	17	91

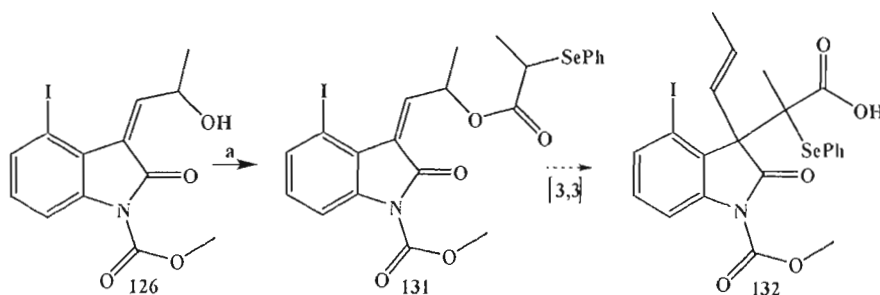
À ce niveau de la synthèse, il fallait préparer le chlorure d'acide **130** afin d'effectuer l'estérification avec le composé **126** en vue de la préparation du précurseur du réarrangement d'Ireland-Claisen (**Schéma 2.11**). Pour ce faire, le chlorure d'acide **130** a été synthétisé à partir du bromopropanoate d'éthyle **127** en trois étapes. La première étape consiste en la substitution nucléophile de l'atome de brome par un groupement phénylsélénure. En utilisant des conditions de réaction réductrices en présence de disélénure de diphenyle,⁶¹ le sélénioester **128** a été isolé avec un excellent rendement. Afin d'obtenir le chlorure d'acide désiré, l'ester **128** a été saponifié pour obtenir l'acide carboxylique correspondant **129** de façon quantitative. Ensuite, le composé **129** a été traité avec le chlorure de thionyle afin d'obtenir le chlorure d'acide **130** avec un rendement quantitatif, obtenu pur sans purification.^{62,64}



(a) $(\text{PhSe})_2$ (0.5 éq.), NaBH_4 (2.4 éq.), EtOH, 24 h, 96 %; (b) $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (10 %, 2.0 éq.), 24 h, 98 %; (c) SOCl_2 (1.5 éq.), CH_2Cl_2 , 99 %.

Schéma 2.11 : Préparation du chlorure d'acide **130** à partir de l'ester **127**

Après avoir synthétisé l'alcool **126** et le chlorure d'acide **130**, l'estérification a pu être faite selon les conditions présentées dans le **Schéma 2.12**. Le composé **131**, premier précurseur du réarrangement d'Ireland-Claisen, a été obtenu avec un très bon rendement. Tout semble maintenant en place pour réaliser le réarrangement [3,3] afin d'obtenir le composé **132** comportant un centre quaternaire en position 3 de l'oxindole.



(a) **130** (1.5 éq.), pyridine (2.0 éq.), CH_2Cl_2 , 90 %.

Schéma 2.12 : Préparation du précurseur de réarrangement **131** par estérification entre le chlorure d'acide **130** et l'alcool **126**

2.5 Le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3]

2.5.1 Généralités

Dans le chapitre I, une discussion sur les différentes étapes nécessaires pour effectuer le réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] ainsi que des états de transition a déjà été faite (**Chapitre I, Section 1.4.2.1, Schéma 1.14**). Néanmoins, il faut rappeler

que dans cette étape clé, le premier centre quaternaire va être formé. De plus, un contrôle de la chiralité va être possible grâce à l'état de transition cyclique lors du réarrangement d'Ireland-Claisen. Cette étape clé représente un défi d'envergure dans cette synthèse car 1) la réaction est très difficile à suivre par chromatographie sur couche mince (CCM) parce qu'il faut former un énolate métallique et le piéger sous forme d'éther d'énol silylé, groupe fonctionnel qui s'hydrolyse sur CCM; 2) il faut favoriser le réarrangement [3,3] tout en sachant qu'il pourrait y avoir d'autres réactions secondaires;^{38,39} 3) il faut vérifier que le centre chiral formé est contrôlé lors du réarrangement.

2.5.2 Utilisation du réarrangement pour élaborer des carbones tétrasubstitués en synthèse totale

Il existe de nombreux exemples de synthèses totales de produits naturels impliquant le réarrangement d'Ireland-Claisen. Les points forts de cette transformation sont : 1) la facilité avec laquelle on peut préparer les précurseurs énolates à partir d'esters d'alcools allyliques; 2) la grande force motrice de la réaction, soit la formation d'un anion carboxylate stable, qui permet de préparer des centres très encombrés comme des carbones quaternaires et 3) le haut degré de transfert de l'information stéréochimique quand l'alcool allylique est chiral et que les alcènes en présence sont de géométrie contrôlée.^{38,65} À titre d'exemple, le groupe du professeur Kim a réussi la synthèse de la(-)-lepadiformine en 16 étapes grâce à un réarrangement d'Ireland-Claisen (**Shéma 2.13**).⁷⁵ Afin d'introduire le premier carbone quaternaire sur la molécule **135**, le composé **134** a été synthétisé en quatre étapes à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique **133**. Par la suite, une énolisation avec une base amidure en présence d'agent silylant a initié le réarrangement d'Ireland-Claisen pour d'obtenir l'acide carboxylique **135** en très bon rendement.

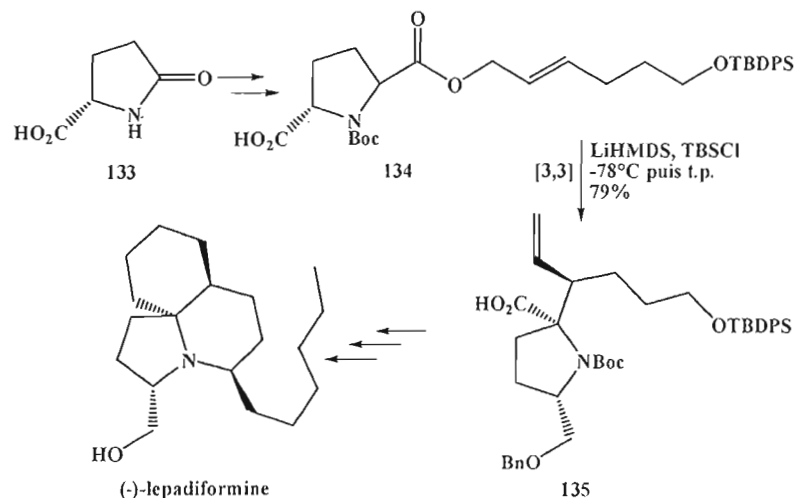


Schéma 2.13 : Synthèse de la (-)-lepadiformine via un réarrangement d'Ireland-Claisen par le professeur Kim.

2.5.3 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen, via un éther d'énol silylé, à partir de l'oxindole *N*-carbamoylé 131

Le réarrangement d'Ireland-Claisen a été essayé à partir de l'ester **131**, qui nous apparaissait comme le substrat de premier choix étant donné que le produit de réarrangement **132** comporte un sélénure, fonctionnalité facile à éliminer qui sera utile pour progresser rapidement dans la synthèse de la kopsine (**Schéma 2.14**).

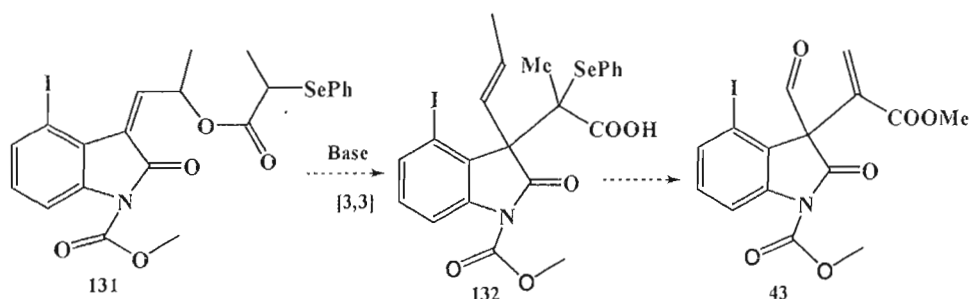


Schéma 2.14 : Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] de l'ester **131**

Les conditions essayées et les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau 2.5**.^{76,79} Toutes ces conditions permettent normalement d'obtenir l'énolate

silylé. D'abord, on a utilisé le NaH, à -78°C , en présence de chlorotriméthylsilane et aucune réaction n'a été observée, le substrat de départ **131** restant intact même après plusieurs heures de traitement à température ambiante (Entrée 1). Par la suite, des bases plus puissantes ont été utilisées. Par exemple, la LDA a été utilisée,⁷⁷ en présence du même réactif silylé, mais le composé **131** est resté inerte, que ce soit en présence de quantité stœchiométrique de base à -78°C (entrée 2) ou en présence d'un léger excès de base, suivi d'un réchauffement à température ambiante (Entrée 3). Ogilvie et al. ont rapporté que les meilleurs rendements de réarrangements d'Ireland-Claisen, quoiqu'effectués sur des substrats différents, ont été obtenus quand la base KHMDS avait été utilisée.⁷⁶ Lorsque ces conditions ont été appliquées à l'ester **131**, au départ l'inertie du substrat a été observée; en prolongeant le temps de réaction, seulement des produits de décomposition ont été formés (Essais 4 et 5). Dans le but de savoir si c'était l'étape de déprotonation, de silylation ou encore de réarrangement qui posait problème, l'agent silylant TIPSOTf a été utilisé avec KHMDS, dans le but de former un éther d'énol silylé susceptible d'être isolable (Entrée 6). Encore là, seulement de la dégradation a été observée. Enfin, pour minimiser au maximum les réactions de déprotonation non sélectives, qui sont peut-être à l'origine des problèmes de dégradation observés, la base très forte, mais aussi très encombrée, LiTMP a été utilisée mais sans succès, la dégradation de **131** étant encore observée (Entrée 7). En résumé, les résultats obtenus montrent que l'ester **131** n'est pas très réactif dans la plupart des conditions basiques essayées. Quand on laisse **131** en présence des bases fortes pendant une période prolongée à température ambiante, seulement des produits de dégradation non identifiables, parce que difficiles à purifier par chromatographie, ont été formés.

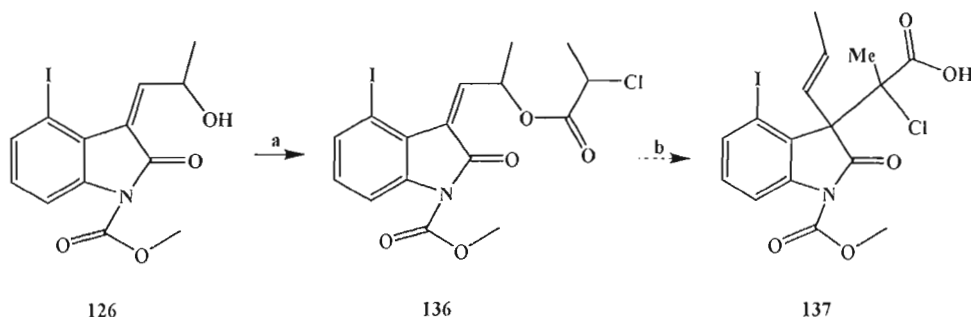
Tableau 2.5 : Tentatives de réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester **131**

entrée	Base	Ratio (éq.)	Température (°C)	Temps (h)	Agent silylant	Ratio (éq.)	Résultat
1	NaH	1.5	-78 à t.p.	8	TMSCl	2.0	Aucune réaction
2	LDA	1.0	-78	7	TMSCl	2.0	"
3	"	1.5	-78 à t.p.	20	"	3.0	"
4	KHMDS	1.2	-78 à t.p.	15	"	1.6	Dégradation
5	"	2.4	-78 à 0	20	"	4.0	"
6	"	1.2	-78	7	TIPSOTf	1.6	"
7	LiTMP	1.3	-78	7	TMSCl	1.6	"

Il est important de souligner qu'aucune preuve n'a pu être apportée sur la formation, ou non, de l'énol silylé. Il est très difficile de suivre la formation de cet intermédiaire car il peut s'hydrolyser sur la CCM. Dans le but d'éviter l'hydrolyse, des essais ont été faits en utilisant des CCM traitées avec de la triéthylamine, mais dans tous les cas l'énol silylé n'a pu être détecté. Il semble que cette réaction est très délicate à faire, sachant qu'il y a beaucoup de paramètres qui ne peuvent pas être contrôlés et des intermédiaires (énolate métallique et silylé) qui ne peuvent être isolés. Néanmoins, si on suppose que la base utilisée est assez forte pour former un énolate, ce qui est conforme avec les résultats de la littérature pour des composés semblables, alors le problème doit résider dans le manque de réactivité de l'énolate (et de l'éther d'énol silylé éventuel) de l'ester **134**. En effet, en supposant qu'il y ait eu énilisation, l'encombrement stérique au carbone α de l'ester, combiné à l'encombrement de l'alcène à la position 3 de la moitié oxindole, pourrait empêcher le réarrangement.

Dans le but de tester cette hypothèse, des essais de réarrangement ont été faits sur un ester moins encombré que le composé **131**. Pour ce faire, l'alcool **126** a été

traité cette fois avec du chlorure de 2-chloropropanoyle pour donner l'ester **136** de façon quantitative (**Schéma 2.15**). L'utilisation d'un chlorure était justifiée par le fait qu'on pourrait ultérieurement l'éliminer, tout comme le phénylsélénure, pour générer un ester α,β -insaturé nécessaire à la poursuite de la synthèse.



(a) CH₃CH(Cl)COCl (1.5 éq.), pyridine (2.0 éq.), CH₂Cl₂, 98 %; (b) voir **Tableau 3.6**.

Schéma 2.15 : Préparation de l'ester **136** en vue du réarrangement [3,3]

Par la suite, le réarrangement d'Ireland-Claisen a été essayé sur l'ester **136**. Les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau 2.6**. Ayant à l'esprit que cette réaction est très délicate à effectuer, la base utilisée à l'entrée 1 (la LDA) a été fraîchement préparée à partir de *n*-butyllithium titré et de diisopropylamine distillée sur CaH₂. De plus, tous les efforts ont été mis en œuvre afin de garder le milieu le plus anhydre possible. Malgré tous ces efforts, aucune réaction n'a été observée dans ce cas. La base plus puissante et très encombrée KHMDS a également été utilisée, avec du TMSCl (entrées 2 et 3) ainsi qu'avec du TIPSOTf (entrée 4) comme agents de silylation. Dans ces conditions, l'ester **136** s'est transformé en plusieurs produits de dégradation, qui n'ont pas pu être isolés ni identifiés à cause de la difficulté de la purification. À la lumière de ces résultats, il s'avère que l'énolate de l'ester **136**, présumément formé, ne réagit pas, sauf pour se dégrader.

Tableau 2.6 : Les différents essais qui ont été faits pour effectuer le réarrangement d'Ireland-Claisen de l'ester **136**

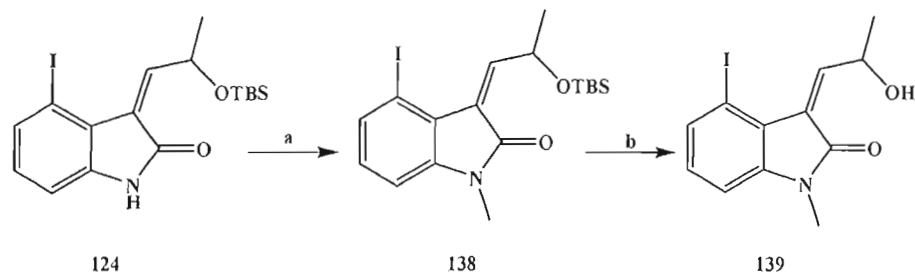
entrée	Base	Ratio (éq.)	Température (°C)	Temps (h)	Agent silylant	Ratio (éq.)	Résultat
1	LDA ⁷⁷	1.3	-78	8	TMSCl	2.0	Aucune réaction
2	KHMDS ⁷⁶	2.4	-78	7	TMSCl	2.0	Dégradation
3	"	2.4	-78 à t.p.	20	"	4.0	"
4	"	1.2	-78 à t.p.	20	TIPSOTf	1.6	"

D'après les piètres résultats obtenus avec les esters **131** et **136**, il fallait revoir la stratégie permettant d'obtenir le produit du réarrangement. Il est clair que le problème dans cette réaction est d'ordre structural car les conditions de réaction essayées sont celles qui ont été éprouvées dans la littérature. Une hypothèse a été avancée : la fonction carbamate, le groupement protecteur du lactame, n'est peut-être pas assez résistante dans des conditions basiques comme celles utilisées pour cette réaction. Pour tester cette hypothèse, certaines modifications ont été apportées à la structure de la portion oxindole.

2.5.4 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen à partir d'oxindole *N*-méthylé

Pour augmenter les chances de succès du réarrangement d'Ireland-Claisen, on a commencé par changer le groupement carbamate au niveau de l'azote oxindolique, par un groupement protecteur plus résistant. Un méthyle a donc été installé sur l'azote du lactame comme un « groupement protecteur permanent ». Noter que si l'expérience s'avérait fructueuse, il faudrait ensuite opter pour un vrai groupe protecteur, pouvant donc être enlevé ultérieurement, comme par exemple, un groupement benzyle, qui peut être plus facilement déprotégé.⁸⁰ Pour ce faire, le

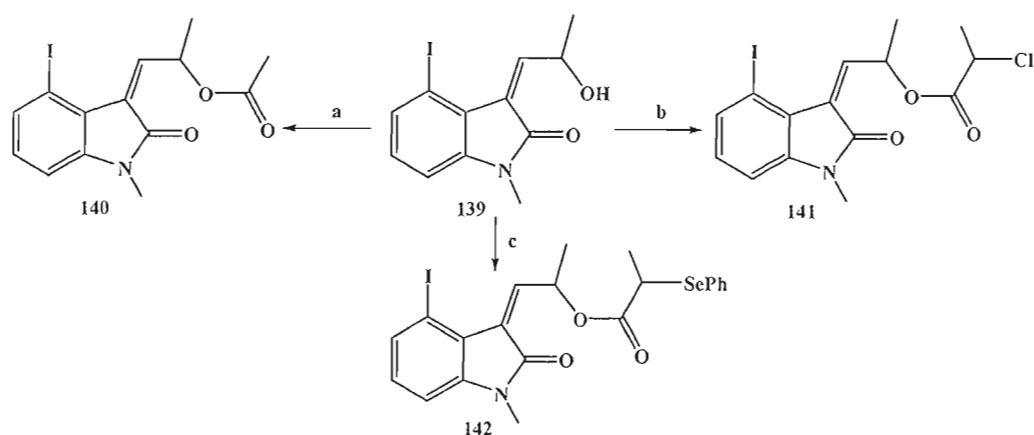
lactame **124** a été traité avec l'iodure de méthyle, ce qui a permis d'obtenir le lactame *N*-méthylé **138** avec un excellent rendement. Par la suite, l'éther silylé a été déprotégé dans des conditions acides permettant d'obtenir l'alcool correspondant **139** avec un très bon rendement.^{60,61} (Schéma 2.16)



(a) MeI (2.0 éq.), NaH (1.2 éq.), THF : DMF (8 : 1), 95 %; (b) HCl (1.8 éq, 1.0 M), 84%.

Schéma 2.16: Méthylation du lactame **124** et déprotection de l'éther silylé

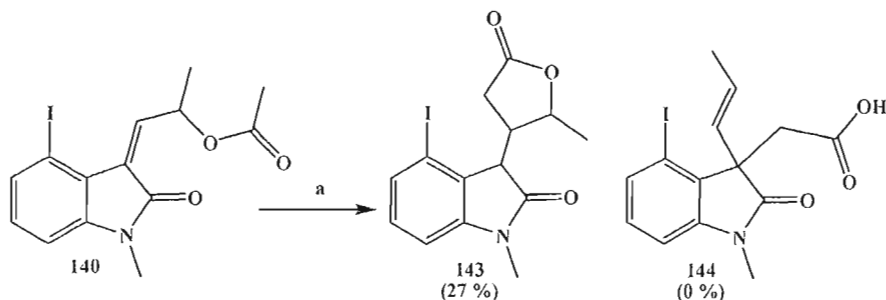
Afin de vérifier l'effet de la nature du groupement acyle lors de la réaction de réarrangement, trois différents esters ont été synthétisés à partir de l'alcool **139** (Schéma 2.17). La synthèse des esters **140** et **141** s'est effectuée avec de bons rendements. Noter que le faible rendement obtenu pour l'ester **142** peut résulter de l'hydrolyse prématurée du chlorure d'acide **130**, qui n'avait pas été fraîchement préparé à cette occasion.



(a) CH_3COCl (1.5 éq.), pyridine (2.0 éq.), THF, 3 h, 85 %; (b) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{COCl}$ (1.3 éq.), pyridine (1.7 éq.), THF, 4 h, 73 %; (c) **130** (1.6 éq.), pyridine (1.7 éq.), 5 h, 26 %.

Schéma 2.17 : Synthèse de différents esters à partir de l'alcool **139**

Une fois les esters **140** à **141** synthétisés, plusieurs essais de réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen ont été entrepris. Les premiers essais ont été effectués sur l'ester **140** (**Schéma 2.18**). Les résultats obtenus ont été très surprenants du fait que la γ -lactone **143** a été observée et isolée au lieu du produit du réarrangement **144**.



(a) LiHMDS (1.5 éq.), TMSCl (10 éq.), -78°C à t.p., 20 h, 27 %.

Schéma 2.18 : Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen et formation de la lactone **143** à partir de l'ester **140**

Au point de vue mécanistique, la formation de la lactone **143** a révélé un problème sérieux dans la structure des esters substrats du réarrangement, dont

particulièrement **140**. En effet, la formation de la lactone est survenue lorsque l'énolate (ou encore l'énol silylé) a attaqué sur l'alcène qui est supposé participer au réarrangement, mais ceci sur la mauvaise position. C'est en fait une addition conjuguée intramoléculaire sur le système carbonyle (lactame) α,β -insaturé présent sur la structure. Ce type de mécanisme est connu sous le nom d'attaque 1,4, plus précisément addition de Michael étant donné que le nucléophile est un énolate. En réalité, l'énolate (nucléophile) attaque sur le site le plus électrophile (δ^+) de la molécule **145**, ce qui explique cette addition de type Michael (**Schéma 2.19**).⁸¹

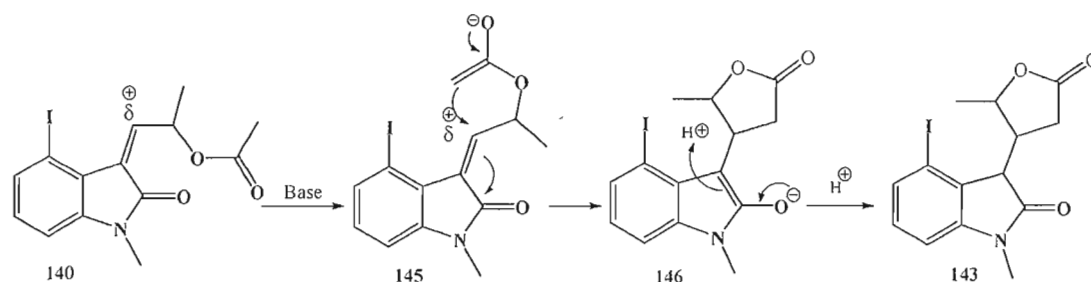


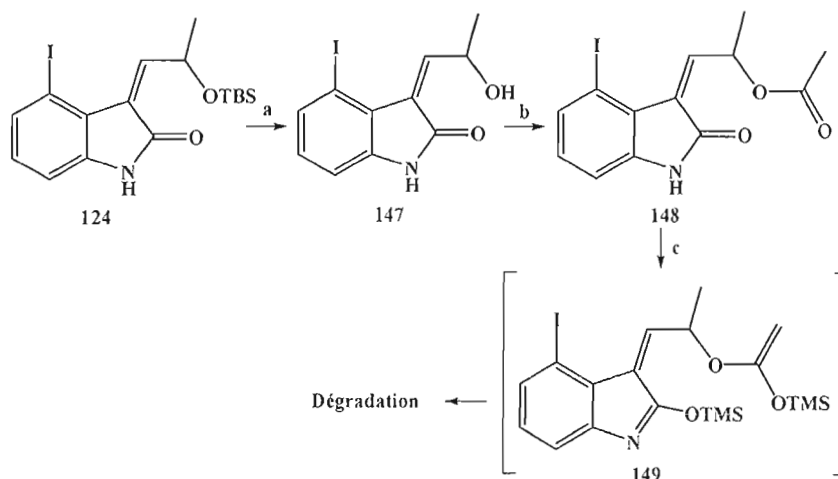
Schéma 2.19 : Mécanisme proposé pour la formation de la lactone **143** par une addition 1,4 de type Michael sur l'ester **140**

Un point positif de cette découverte réside dans le fait que la formation d'une lactone prouve sans équivoque que la base utilisée permet la formation d'un énolate. Toutefois, il est à noter que les mêmes conditions ont été essayées avec l'ester **141**, mais dans ce cas aucun nouveau produit n'a été observé. Ceci laisse prédire que la molécule est très encombrée. En ce qui concerne les essais sur l'ester **142**, seule de la dégradation a été observée. Il se pourrait que le groupement phénylsélénure se dégrade lors de la réaction. Pour la suite des tests, l'ester **142** n'a plus été utilisé à cause de son instabilité.

2.5.5 Tentative de réarrangement d'Ireland-Claisen via un lactame non protégé

L'addition 1,4 de type Michael cause beaucoup de problèmes, probablement en raison de la présence de la fonction lactame sur la structure. Donc, pour y

remédier, des essais ont été faits sur le lactame non protégé. En se basant sur le fait que l'utilisation en excès d'une base lors du réarrangement, non seulement la fonction ester serait énolisée, mais le lactame serait aussi déprotoné (le NH est acide) et deviendrait alors moins électro attracteur. Cela pourrait défavoriser l'addition 1,4 au profit du réarrangement d'Ireland-Claisen [3,3] (**Schéma 2.20**). La synthèse de l'ester **148**, au lactame non-protégé, a été faite à partir de l'éther silylé **124** qui a été déprotégé en présence de HCl dilué. Par la suite, l'alcool obtenu **147** a subi une acétylation pour former l'ester **148**.⁶⁰ Le composé **148** a ensuite été traité avec du KHMDS et du TMSCl en excès pour former le présumé bis-énolate **149**. Lors de ces essais, seule la dégradation de l'ester **148** a été observée.

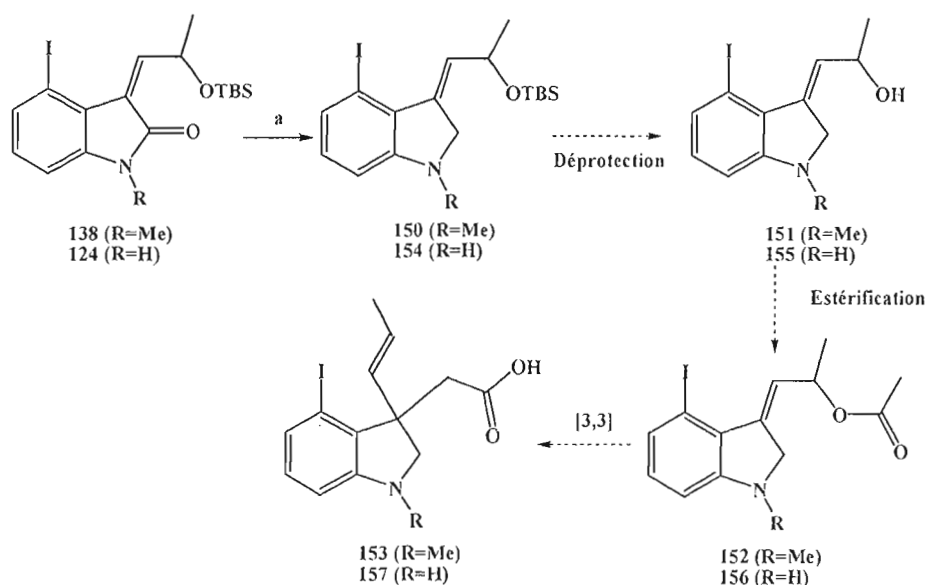


(a) HCl (5.0 éq., 1.0 M), 3 h, 65 %; (b) CH₃COCl (1.5 éq.), pyridine (2.0 éq.), THF, 3 h, 69 %; (c) KHMDS (5.0 éq.), TMSCl (10 éq.), 20 h, -78 °C à t.p.

Schéma 2.20 : Préparation de l'ester **148** au lactame non-protégé et formation postulée du bis-énolate en vue du réarrangement [3,3] à partir de l'éther silylé **124**

Pour la suite, toujours dans le but de diminuer l'électrophilie de l'alcène, la réduction du carbonyle de la fonction lactame a été tentée. Effectivement, si le carbonyle du lactame était réduit, le réarrangement [3,3] serait favorisé par le fait que l'addition 1,4 serait impossible. Mais il faut prendre en considération qu'un

groupement lactame, comme les amides en général, est très résistant à la réduction.⁸³ Ceci est dû à la capacité de l'azote de partager son doublet d'électrons avec le carbonyle du lactame. Par conséquent, le carbonyle est moins électrodéficient et donc très difficile à réduire avec des hydrures. Des essais ont été faits sur les éthers silylés **138** et **124** (Schéma 2.21). Il est évident que le choix du composé de départ est très limité. Il ne faut en aucun cas utiliser un composé contenant un ester ou un carbamate en place car ces groupements sont sensibles à des conditions réductrices fortes.



(a) Essais de réduction consignés dans le **Tableau 2.7**.

Schéma 2.21 : Réduction du carbonyle lactame des composés **138** et **124** en vue du réarrangement d'Ireland-Claisen

Les premiers essais ont été faits sur le composé **138**. Cet éther silylé a montré une très grande stabilité lors des réactions précédentes. De plus, il ne contient aucun groupement pouvant être réduit, autre que la fonction lactame. D'autres essais ont été faits sur le composé **124**. Le choix de ces deux composés a permis de comparer entre un lactame protégé par un groupement alkyle, légèrement électrodonneur, et un lactame sans aucune protection. Les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau 2.7**. Il s'avère que le lactame est très robuste vis-à-vis la réduction avec les hydrures de bore ainsi que d'aluminium (Entrées 1 à 5). On peut remarquer qu'à l'entrée 5, on

a même chauffé le milieu réactionnel au reflux du solvant, mais dans ce cas, il y a eu beaucoup de dégradation, mais pas de réduction propre. L'ajout d'un acide de Lewis normalement rend le carbonyle, spécialement des amides et lactames, plus apte à être réduit.⁸⁸ Des essais avec un réducteur additionné d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, entrée 6), ainsi qu'en utilisant un réducteur lui-même acide de Lewis (DIBAL-H, entrées 7 à 9), n'ont permis de voir aucune réaction.⁸⁸ Aucun des essais de réduction qui ont été faits sur les lactames **124** et **138** n'ont permis d'obtenir les produits de réduction **150** ou **154**. D'après ces résultats, le carbonyle du lactame est inerte face aux réductions des hydrures. L'inertie est accentuée par la présence du système α,β -insaturé qui rend le carbonyle encore moins électrophile.

Tableau 2.7 : Tentatives de réduction du carbonyle des lactames **138** et **124**

Entrée	lactame	Agent réducteur	Ratio (éq.)	Acide de Lewis	Température
1	138	9-BBN ⁸⁶	5.0		t.p.
2	138	NaBH_4 ^{85,87}	4.0		0 °C
3	124	"	4.0		0 °C
4	124	LiAlH_4 ⁸³	1.0		0 °C à t.p.
5	124	"	2.0		Reflux
6	124	"	1.0	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0 °C à t.p.
7	124	DIBAL-H ⁸⁴	1.3		-78 °C à t.p.
8	138	"	1.3		-78 °C à t.p.
9	138	"	2.0		t.p.

Toutes les réactions ont été faites dans le THF comme solvant sauf pour l'entrée 2 et 3 où le MeOH a été utilisé

Pour conclure, toutes les tentatives pour provoquer un réarrangement [3,3] de type Ireland-Claisen à partir de l'oxindole ont échoué jusqu'à présent. Certains problèmes tiennent au fait que les substrats esters présentent un système lactame α,β -

insaturé qui favorise des réactions secondaires d'addition 1,4 dans des conditions basiques, ce qui a mené à l'obtention de la lactone **143**. Il faut rappeler que toute la synthèse de la (-)-kopsine proposée reposait sur le bon fonctionnement de l'étape du réarrangement comme première étape clé. Une porte de sortie serait d'effectuer le réarrangement [3,3] dans des conditions non basiques. Le réarrangement de Claisen-Johnson via un orthoester, qui se déroule en conditions acides, a donc été envisagé.

2.6 Tentative de réarrangement de Johnson-Claisen via un orthoester

2.6.1 Généralités

Comme le réarrangement d'Ireland-Claisen, le réarrangement de Johnson-Claisen est une adaptation de la transposition de Claisen de type [3,3]. Ce dernier a été discuté brièvement dans le chapitre I (**section 1.4.2.1.3**).⁴⁴ Il possède un état de transition pseudo cyclique comme celui présenté dans la **Figure 1.14** (**section 1.4.2.1.4**). Cet état de transition va permettre la transposition de la chiralité d'un centre secondaire vers un nouveau centre quaternaire aussi formé par cette réaction. La différence fondamentale entre le réarrangement de Johnson et celui d'Ireland-Claisen est qu'il procède via un éther d'énol, dans des conditions acides et non un énolate, dans des conditions basiques. Il est permis de penser que le fait de ne pas avoir un énolate mais plutôt un éther d'énol défavoriserait l'addition 1,4.

2.6.2 Mécanisme du réarrangement de Johnson-Claisen

Le mécanisme de ce réarrangement procède via un orthoester mixte formé par une réaction de transestérification de l'orthoacétate d'éthyle et un alcool allylique. En premier lieu, l'orthoacétate d'éthyle **158** est protoné par l'acide propanoïque **159**, qui perd une molécule d'éthanol pour donner l'intermédiaire oxonium **160**, qui subit une attaque nucléophile de l'alcool **139** pour donner l'orthoester protoné **161**, en équilibre

avec la forme **162** (Schéma 2.22). La perte d'une autre molécule d'éthanol et d'un proton mène à l'éther d'énol **164**. Enfin, l'éther d'énol **164** devrait subir un réarrangement [3,3] permettant de donner le composé **165**.^{39,89}

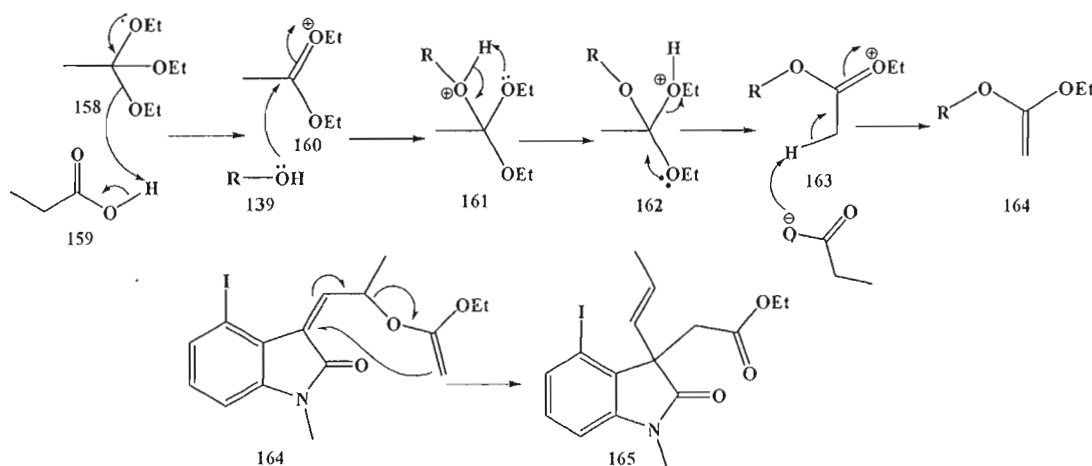
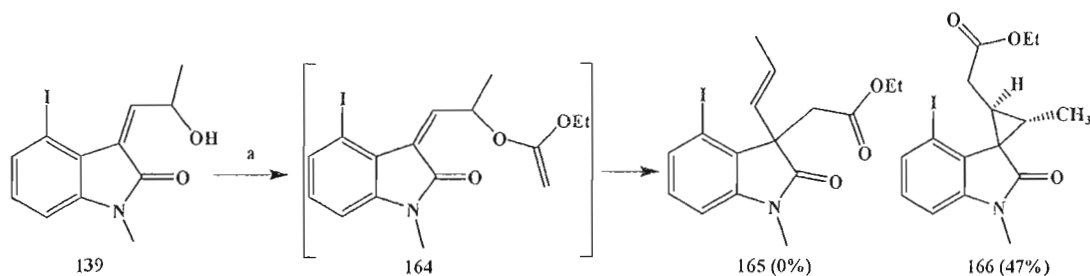


Schéma 2.22 : Mécanisme proposé pour le réarrangement de Johnson-Claisen

2.6.3 Tentative de réarrangement de Johnson-Claisen à partir de l'alcool allylique **154** et obtention du composé spirocyclopropanylé **166**

Conformément aux conditions usuelles rapportées dans la littérature, l'alcool **139** a été chauffé au reflux du xylène en présence d'un excès d'orthoacétate d'éthyle et d'une quantité catalytique d'acide propanoïque (Schéma 2.23).³⁹



(a) MeC(OEt)₃ (3.0 éq.), acide propanoïque (cat.), xylène, reflux, 5 h.

Schéma 2.23 : Traitement de l'alcool **139** dans les conditions de réarrangement de Johnson et formation du spirocyclopropanylindole **166**

Le résultat obtenu pour ce réarrangement était inattendu. Premièrement, le produit du réarrangement attendu **165** n'a pas été observé du tout dans les conditions de Johnson mais un composé spirocyclique **166** a plutôt été observé. Le plus intéressant dans cette réaction, c'est le contrôle de la stéréochimie des différents centres chiraux formés. En effet, le spectre RMN ^1H n'a révélé qu'un seul diastéréoisomère. La preuve structurale fournie par une expérience nOe a permis de confirmer que le méthyle est *anti* au groupement acétate (**Figure 2.5**). En effet, lors de l'irradiation du proton H_A , un effet nOe a été observé avec les protons du méthyle (2.7 %) et aucun effet n'a été observé avec le proton H_C , ce qui prouve sans équivoque que le méthyle et le groupement acétate sont *trans* sur le cyclopropane **166**. L'autre effet nOe visible sur le spectre résulte de la proximité de H_A avec le proton H_B (3.2 %). Noter que l'assignation des signaux a été faite avec l'aide de spectroscopie RMN-2D-COSY (**Figure 2.6**).

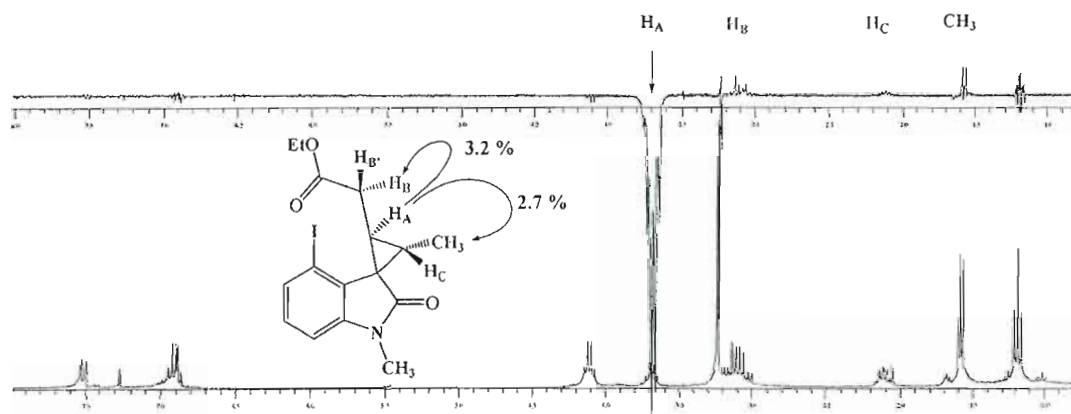


Figure 2.5 : Résultats d'une expérience nOe effectuée sur le composé spirocyclique cyclopropanyle **166**.

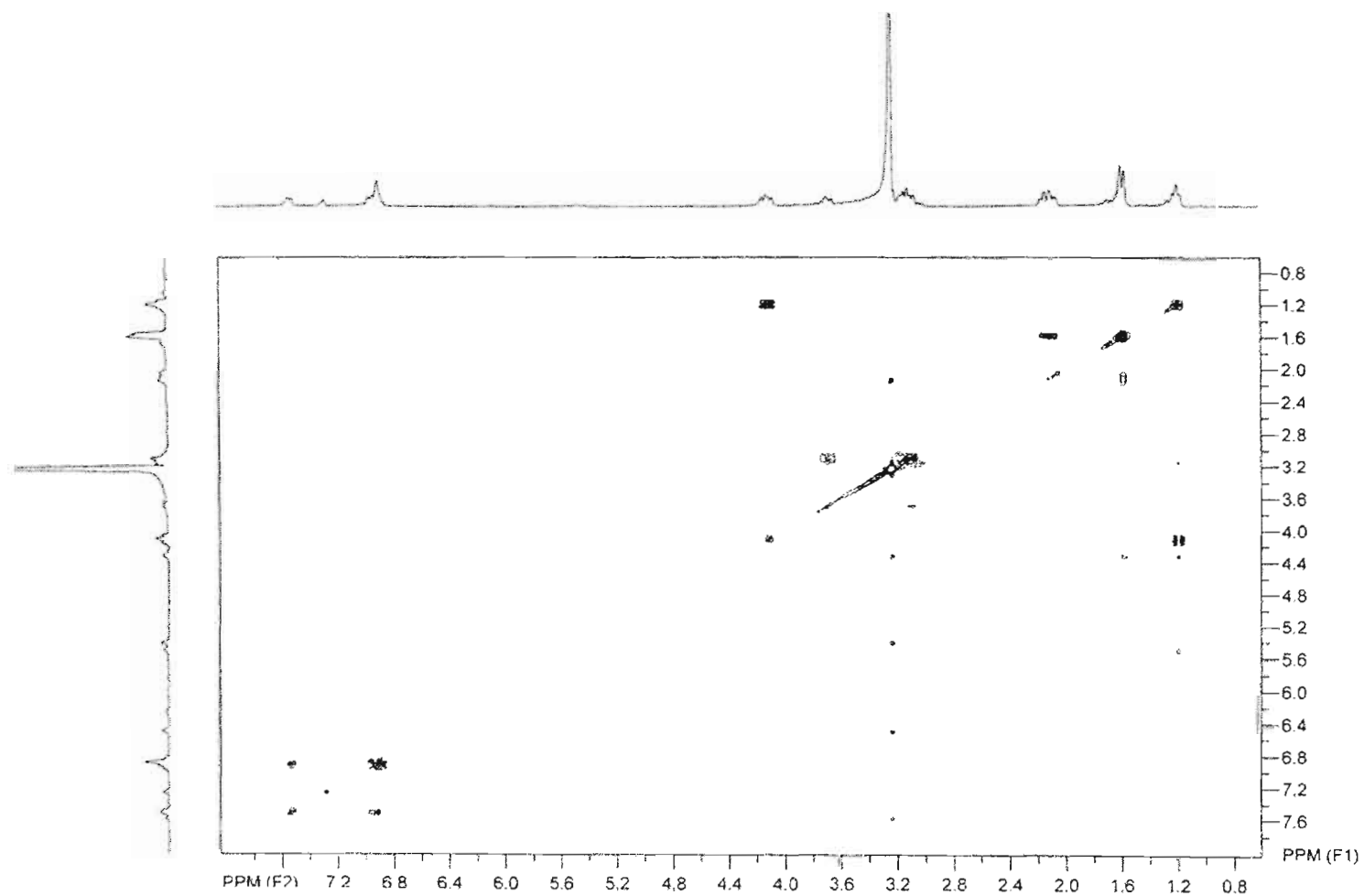


Figure 2.6 : Spectroscopie RMN-2D-COSY du composé cyclopropanylé 166

Le méthyle et le substituant acétate sont *trans* sur le cyclopropane, ce qui résulte d'un stéréocontrôle lors de la formation du cyclopropane. En fait, le composé spirocyclique **166** pourrait être obtenu suivant deux mécanismes possibles. Le premier suppose qu'il y a tout d'abord la formation d'une oxonium-lactone **167** via addition Michael, tel qu'observé précédemment, mais cette fois en conditions acides. Par la suite, il y aurait eu une attaque de l'énol du lactame selon un mécanisme apparenté à la S_N2 , permettant l'ouverture du cycle à 5 membres en formant le composé cyclopropanylé **166** (Schéma 2.24).

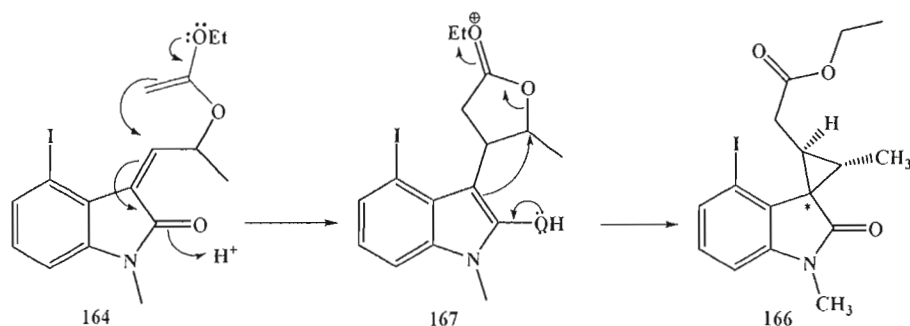


Schéma 2.24 : Formation du composé **166** selon un mécanisme passant par la formation d'un oxonium-lactone **167**

Étant donné que la cyclopropanation procéderait par une réaction stéréospécifique, le contrôle de la diastéréosélectivité proviendrait de la manière dont l'acétal de cétène attaque sur l'alcène. L'approche **A**, lorsque l'acétal de cétène attaque par la face du dessus de l'alcène via l'état de transition **168**, (Schéma 2.25), est défavorisée par l'encombrement stérique causé par le méthyle qui se rapproche du carbonyle du lactame. Cette approche mènerait à l'intermédiaire **169**. L'acétal de cétène, lors de la cyclisation, préférerait l'approche **B**, par la face du dessous de l'alcène via l'état de transition **171**, pour minimiser l'encombrement stérique dû au méthyle. Ensuite la cyclopropanation, issue d'une alkylation S_N2 intramoléculaire de l'oxindole se faisant de façon stéréospécifique, l'intermédiaire **169** donnerait le

cyclopropane *cis* **170** (qui n'a pas été observé) tandis que l'intermédiaire **172** donnerait le cyclopropane *trans* **166**, seul isomère observé.

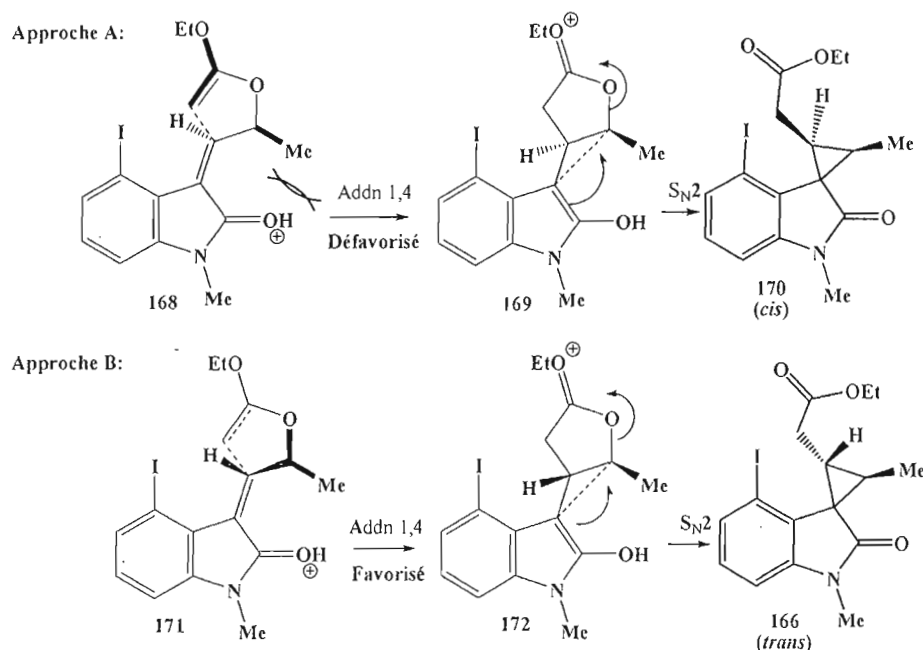


Schéma 2.25 : Mécanisme possible de formation du composé spirocyclopropanyle **166** de façon stéréosélective.

Le deuxième mécanisme envisagé est le passage par un réarrangement pinacolique (**Schéma 2.26**). Les conditions acides utilisées lors du réarrangement permettraient la formation, à partir de l'alcool **139**, d'un carbocation secondaire **173** qui facilite un réarrangement pinacolique via la migration du groupement méthyle. L'aldéhyde protoné **174** subirait une attaque de l'acétal de cétène **175**, formant ainsi l'oxonium **176**. Par la suite, une déshydratation vers l'alcène **177** suivie d'une attaque de l'énol du système indolique aurait mené à la formation du composé spirocyclique **166**.

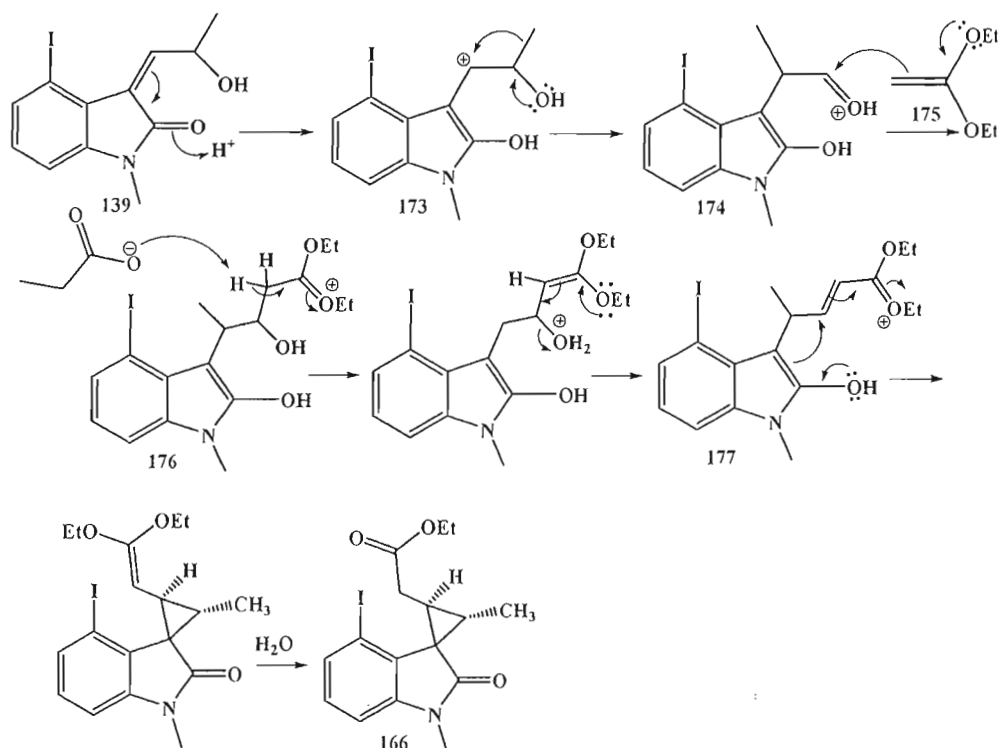


Schéma 2.26 : La formation du spirocycle **166** par un réarrangement pinacolique

Ce mécanisme souffre par contre de deux problèmes. Le premier est que le contrôle de la diastéréosélectivité ne peut pas être expliqué par ce mécanisme. L'addition de l'énol sur le système α,β -insaturé peut se faire de deux manières différentes (**Schéma 2.27**). La première approche pourrait avoir lieu lorsque le proton H_A se retrouve *syn* au groupement méthyle, ce qui permettrait la formation du bon diastéréoisomère **166**. Sauf que, lors de cette addition, les deux groupements sont éclipsés ce qui défavorise cette approche. Par contre, la deuxième approche de l'énol pourrait survenir lorsque le proton H_A se retrouve *trans* au groupement méthyle. Dans ce cas, les deux groupements sont *anti* ce qui favorise la formation du cyclopropane **179**. Par conséquent, ce mécanisme contredit ce qui a été observé expérimentalement et ne peut donc pas expliquer la diastéréosélectivité observée. De plus, un autre problème subsiste. Lors du réarrangement pinacolique (**173** \rightarrow **174**), on devrait

s'attendre à ce que le proton migre plus rapidement que le méthyle, ce qui discrédite encore plus ce mécanisme.

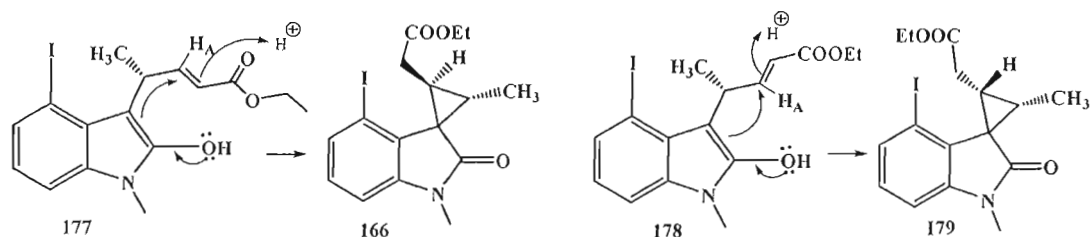


Schéma 2.27 : Les deux cyclopropanes possibles **166** et **179** lors de l'addition intramoléculaire de l'énol de la fonction oxindole sur le système α,β -insaturé

Quoique l'obtention du composé spirocyclopropané **166** ne nous permette pas de continuer la synthèse de la (\pm)-kopsine, l'obtention de ce spirocycle est intéressante, au point de vue chimique comme au point de vue biologique. En effet, l'équipe du professeur Jiang a montré que la molécule **180**, ainsi que plusieurs composés similaires, possèdent une activité anti-VIH de par l'inhibition de la transcriptase inverse du virus responsable du SIDA (**Figure 2.7**).^{90,91} La ressemblance entre les composés **166** et **180** nous suggère que des molécules du type de **166** pourraient aussi avoir une certaine activité contre le virus du SIDA et que la réaction que l'on vient d'observer pourrait être mise à profit pour synthétiser des composés antiviraux.

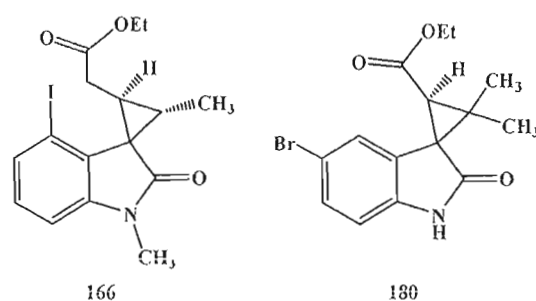


Figure 2.7 : Structures du composé spirocyclopropané obtenu **166** et du composé antiviral **180**

En bref, le réarrangement de Johnson-Claisen via un orthoester sous conditions acides n'a pas permis d'obtenir le produit désiré. Néanmoins, le composé spirocyclique obtenu **166** pourrait avoir des effets biologiques très intéressants contre le virus du SIDA. D'après ces résultats, il s'avère que pour effectuer la synthèse de la kopsine via un réarrangement [3,3] qui formerait un centre quaternaire chiral en position 3 de l'oxindole, il faut soit effectuer des changements dans la structure des précurseurs, soit changer de conditions de réarrangement. À ce chapitre, on pourrait envisager le réarrangement de Claisen, qui fait intervenir des espèces moins polarisées et se déroule dans des conditions neutres.

2.7 Développements futurs

2.7.1 Réarrangement de Claisen via un allyl vinyl éther

Le réarrangement de Claisen est une transposition [3,3] sigmatropique d'allyl vinyl éther en une γ,δ -énone (**Schéma 2.28**).^{34,36} L'état de transition de ce réarrangement est pseudo-cyclique à 6 membres. Lors de ce réarrangement, l'équilibre de la réaction favorise toujours le produit final à cause de la formation d'un carbonyle. Deux facteurs nous portent à croire que l'issue chimie du réarrangement de Claisen pourrait être plus favorable que l'addition de Michael observée avec les deux variantes présentées précédemment. D'abord, comme il n'y a qu'un hétéroatome impliqué dans ce réarrangement, l'état de transition devrait être moins polarisé. De plus, le réarrangement de Claisen s'effectue dans des conditions neutres. D'autrepart, l'encombrement stérique sur la molécule, ainsi que les conditions de réaction, permettent habituellement d'avoir un contrôle de la stéréosélectivité lors de la formation du le produit final.^{34,36} La principale difficulté rencontrée avec ce réarrangement se trouve dans la synthèse du précurseur éther vinylique (ou éther d'énol), pour lesquels les méthodes sont limitées. De plus, l'isolation et la purification des éthers vinyliques sont délicates en raison de leur sensibilité à

l'hydrolyse. Néanmoins, il est possible d'envisager une synthèse assez rapide d'un substrat du réarrangement de Claisen à partir du dérivé de l'ester **140**, intermédiaire synthétique déjà préparé.

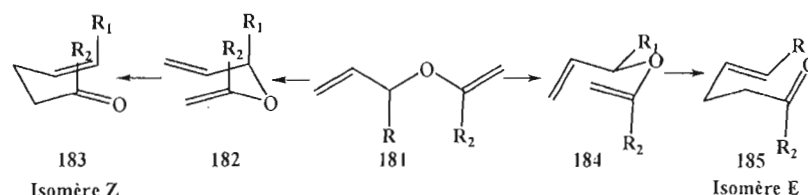


Schéma 2.28 : Deux états de transitions pseudo-chaîse possibles pour le réarrangement de Claisen

2.7.2 Synthèse proposée de l'éther vinylique

L'ester **140** pourrait être transformé en éther d'énol en utilisant un carbénoïde obtenu à partir du réactif de Tebbe^{95,96} ou de celui de Petassis (Schéma 2.29).^{92,93,94} Par la suite, l'éther d'énol obtenu **186** subirait, grâce à un chauffage, le réarrangement de Claisen sous des conditions neutres.⁹⁷ Dans ces conditions, il serait intéressant de déterminer si la formation de la lactone peut être évitée. Cette voie de synthèse est donc prometteuse. Néanmoins, le produit issu du réarrangement de Claisen serait une cétone **187** et non un acide carboxylique comme cela avait été prévu dans la voie de synthèse originale. Cela pourrait occasionner quelques étapes de plus dans la synthèse de la kopsine.

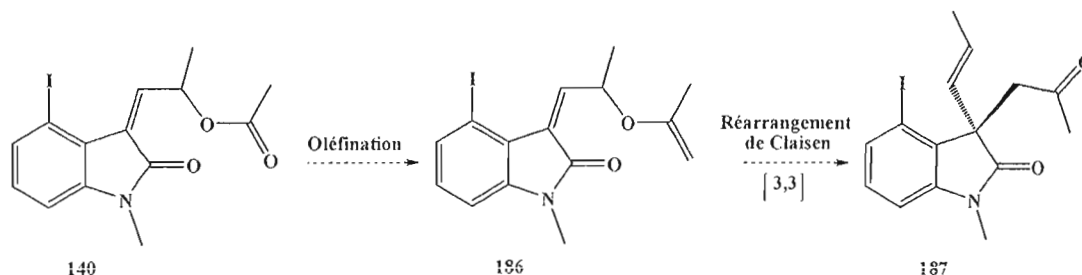


Schéma 2.29 : L'approche vers un réarrangement de Claisen sous des conditions neutres à partir de l'ester **140**

CHAPITRE III :

ÉTUDE DE LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE

3.1 Contexte

Dans le cadre de ce projet, une étude a été effectuée sur l'étape de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire. Dans le but d'anticiper les différents problèmes qui pourraient survenir lors de cette étape avancée de la synthèse de la (-)-kopsine, une étude modèle est effectuée, en préparant un substrat plus simple et plus rapide à obtenir que le précurseur de la kopsine. Grâce à cette étude modèle, on disposera d'importantes d'informations sur cette étape clé et on pourra envisager des changements au projet s'il y a lieu.

3.2 Synthèse du substrat modèle

Le composé modèle **188** a été pensé d'une manière à ce que sa structure se rapproche le plus fidèlement possible de celle de la kopsine. On peut remarquer que la molécule **188** possède quatre centres chiraux ainsi que trois carbones tétrasubstitués versus six centres chiraux et quatre carbones tétrasubstitués dans le cas de la kopsine. De plus, l'étude de ce modèle permettrait la formation du système bicyclo[2.2.2] ainsi que l'introduction du centre α -hydroxycétone. Néanmoins, il faut noter que la structure du composé **188** est dépourvue des cycles **D** et **E** présents dans la structure de la kopsine (**Figure 3.1**).

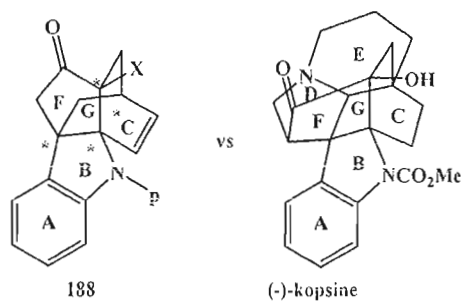


Figure 3.1: Structures du composé modèle **188** et de la (-)-kopsine

Le schéma rétrosynthétique proposé pour ce modèle présente trois étapes clés (**Schéma 3.1**). Une cycloaddition [4+2] intramoléculaire de Diels-Alder permettra la formation du composé **188** à partir du composé **189** et c'est en fait cette réaction qu'on désire étudier. Le système α,β -insaturé **189** devrait être obtenu à partir d'une condensation d'un organolithien **191** sur un aldéhyde **190**. Le diène peut être obtenu à partir d'une cyclisation par métathèse d'alcènes (RCM) du système diallylique présent sur le composé **192** suivie d'une déshydratation. Le composé **192**, ainsi que son diastéréoisomère *trans* (non montré sur le schéma) proviendrait d'une attaque nucléophile d'un réactif allylmétallique (ex. : organolithien ou organomagnésien) sur le lactame **193**. Enfin, deux alkylations successives sur l'oxindole **90** permettraient d'obtenir le composé **193**.

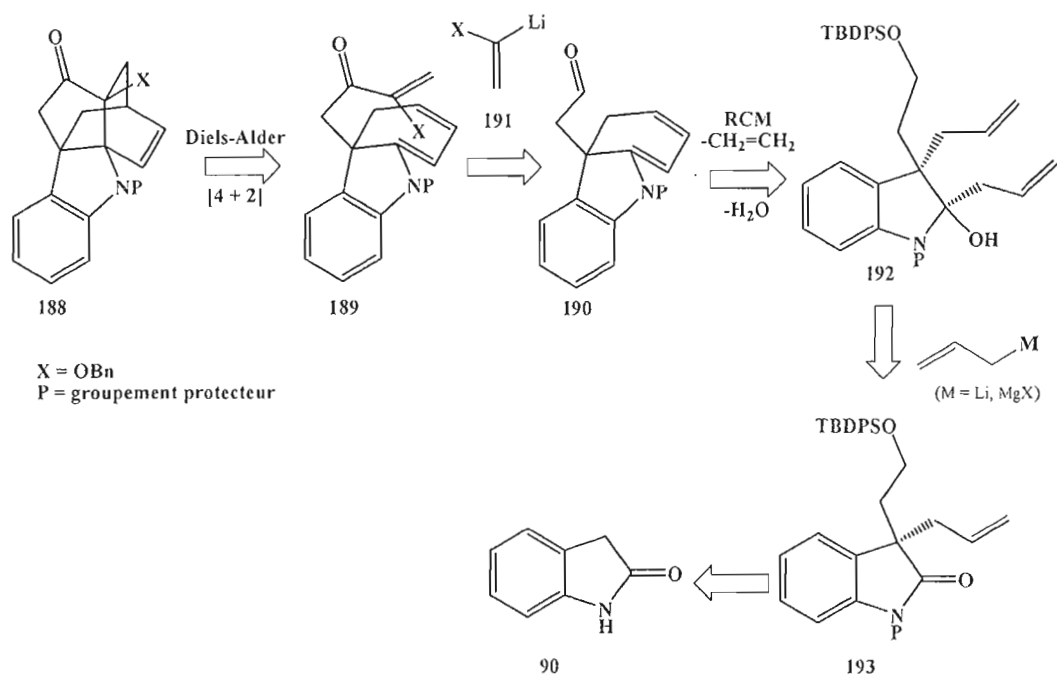


Schéma 3.1: La rétrosynthèse proposée pour la formation du composé modèle **188**

3.3 Les étapes clés

3.3.1 La cyclisation par métathèse RCM

La métathèse des alcènes, découverte par Banks en 1964, est une redistribution statistique des fragments alkylidènes dans un mélange d'alcènes.⁹⁸ Utilisée au départ dans quelques procédés industriels de la pétrochimie et des caoutchoucs synthétiques, elle fait partie des méthodes les plus utilisées pour la formation de nouveaux liens carbone-carbone.^{99,100,101} Le prix Nobel 2005 de chimie a été notamment décerné au professeur français Chauvin, pour la découverte du mécanisme de cette réaction catalysée par des composés du molybdène et du ruthénium, ainsi qu'aux professeurs américains Grubbs et Shrock, pour le développement de catalyseurs performants et tolérant d'autres groupes fonctionnels (**Figure 3.2**).^{102,103,104} Cette réaction doit être catalysée et nécessite souvent un chauffage.

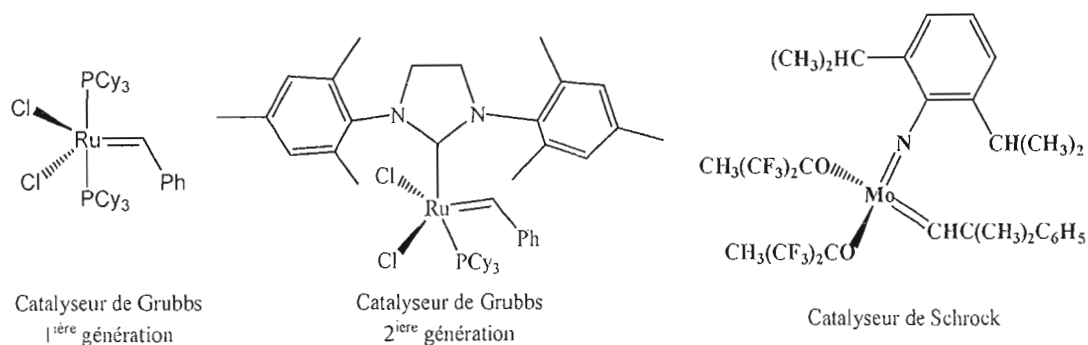


Figure 3.2 : Quelques catalyseurs utilisés pour la métathèse d'alcènes

Le mécanisme général pour la réaction de métathèse s'effectue grâce à la formation catalytique de carbènes métalliques. La force motrice de la réaction de métathèse est la libération d'une molécule de styrène au début de la réaction suivie d'une libération d'une molécule d'éthylène à chaque cycle du catalyseur. Ceci étant dit, il serait plus approprié de définir les « catalyseurs » de Grubbs et Shrock comme des pré-catalyseurs car en fait le complexe de benzyldène n'est pas régénéré comme

tel lors des cycles catalytiques, mais plutôt des carbènes divers, dépendamment des substrats utilisés. La métathèse débute par la formation, via une cycloaddition entre l'alcène (ex. : **194**) et le carbène métallique, d'un métallacyclobutane **195**. Celui-ci se dégrade et forme une molécule de styrène et un nouveau complexe carbénique **196**. Par la suite, le ruthénium forme, de façon intramoléculaire dans le cas d'une cyclisation de diène, un autre complexe métallacyclobutane **197**, qui à son tour se dégrade pour former le composé **198** et un alkylidène (dans ce cas-ci un méthylène) de ruthénium, catalyseur qui recommence le cycle catalytique. Lors du cycle catalytique, on formera cette fois de l'éthylène, qui s'échappera du milieu réactionnel sous forme gazeuse, ce qui contribuera à la formation des produits dans cette réaction d'équilibre.

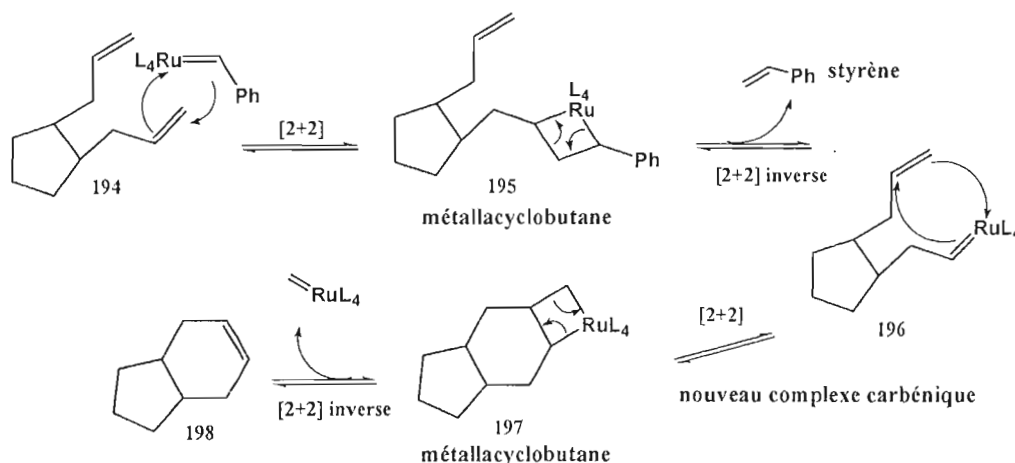


Figure 3.3 : Mécanisme catalytique lors de la cyclisation par métathèse de diène

En termes synthétiques, la métathèse des alcènes peut être divisée en trois grandes catégories :

a) La métathèse croisée (*cross metathesis*):

Lorsqu'un mélange d'alcènes est traité avec une quantité catalytique d'un métal de transition approprié, un mélange de produits peut être obtenu (**Schéma 3.2**). Parmi ces produits, il y a les deux produits de départ ainsi qu'un mélange des deux

isomères Z et E possibles lors de la réaction. Ce type de réaction est appelé métathèse croisée des alcènes.

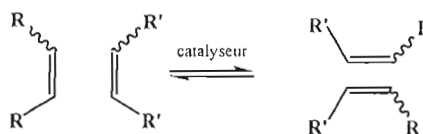
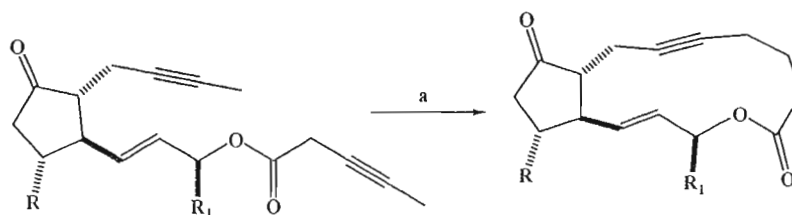


Schéma 3.2 : La métathèse croisée entre deux alcènes¹⁰²

b) La cyclisation par métathèse de diènes (RCM : *ring closing metathesis*)

Ce type de cyclisation est très répandu en synthèse organique à cause de ses conditions réactionnelles très douces. Cette réaction est compatible avec la plupart des groupements fonctionnels tels que les esters, les éthers, les amines, les alcools, les époxydes ainsi qu'un grand nombre de groupement carbonylés. Ceci lui donne une place d'envergure en synthèse de cycles moyens et de macrocycles, ces derniers étant très difficiles à obtenir par une chimie conventionnelle. Le professeur Fürstner a utilisé cette approche pour la formation de la prostaglandine E₂-1,15-lactone par une approche qui sollicite l'utilisation la cyclisation par métathèse (**Schéma 3.3**).¹¹⁰

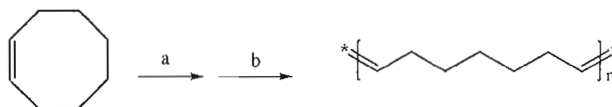


a) [Mo{N(*t*-Bu)(Ar)}₃] (Ar = 3,5-diméthylphényle) (7.5 %mol), CH₂Cl₂/toluène, 80 °C, 16 h, 68-73 %

Schéma 3.3 : Application par Fürstner de la RCM dans la synthèse de la prostaglandine E₂-1,15-lactone¹¹⁰

c) Polymérisation par métathèse (ROMP : *ring opening metathesis polymerisation*)

L'inverse de la RCM est appelé la polymérisation par une ouverture de cycle par métathèse. Cette réaction est aussi très utilisée en synthèse de polymère. La ROMP est favorisée lorsque le cycloalcène est très tendu ce qui draine l'équilibre vers l'ouverture du cycle. Mais des exemples de la littérature montrent aussi qu'il est possible d'effectuer une ROMP avec des cycloalcènes comme le cyclooctène grâce aux catalyseurs de Grubbs (**Schéma 3.4**).¹¹¹



a) Catalyseur de Grubbs, 1^{ère} génération (2 %), 1-méthylimidazole (2.0 éq.), *N,N*-diméthylaminopyridine (2.0 éq.), pyridine (5.0 éq.), 24 h; b) H₃PO₄ (25 éq.) pour une conversion de 2 %.

Schéma 3.4 : La ROMP utilisé par Schanz pour effectuer une polymérisation à partir du cyclooctène en utilisant le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération

La cyclisation par métathèse qui nous intéresse particulièrement dans ce projet est légèrement complexifiée par le fait que lors de l'attaque du bromure d'allylmagnésium sur le lactame, deux diastéréoisomères sont attendus (**Schéma 3.5**). On suppose que lors de cette attaque, il n'y aura pas de contrôle et donc les deux groupements allyles peuvent être *cis* ou *trans*. Il faut noter que lorsque les deux groupements allyles sont *trans*, il peut être difficile d'effectuer une cyclisation à cause de l'éloignement des deux partenaires oléfiniques dans le substrat. De même, la tension de cycle dans le produit cyclisé peut être problématique et le rendre instable. Dans le cas de l'isomère *cis* par contre, la cyclisation devrait mener à un système bicyclique avec une jonction de cycle *cis*, qui est plus stable.

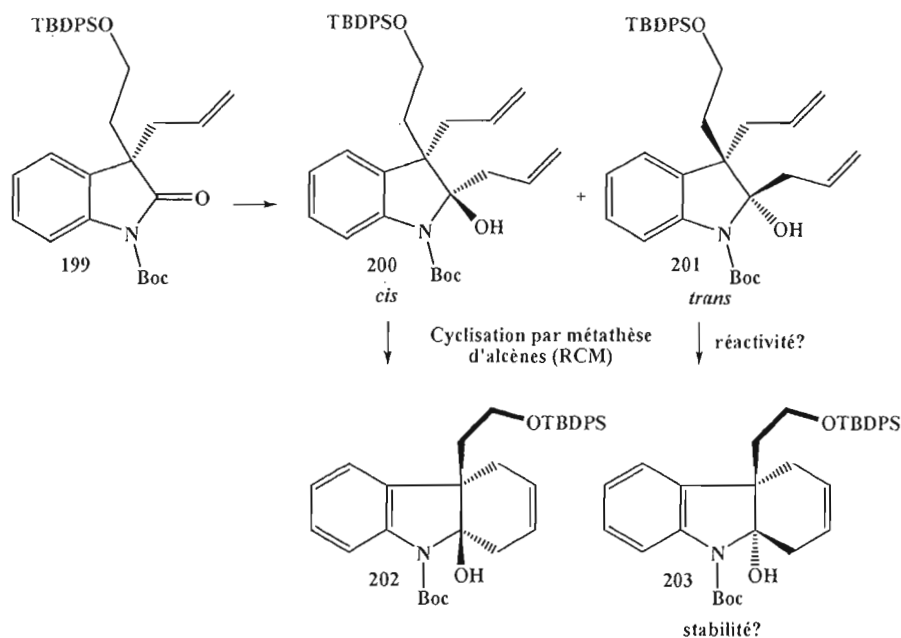


Schéma 3.5 : Stéréochimie du diène et effet prévu sur la cyclisation par métathèse

3.3.2 La cycloaddition [4+2] intramoléculaire de Diels-Alder

La réaction de cycloaddition découverte par le professeur Diels et son étudiant Alder est sans doute la plus célèbre des réactions péricycliques connues.^{102,103} Quatre types de diène et deux types de diénophile sont possibles lors d'une réaction de Diels-Alder intermoléculaire (**Schéma 3.6**). Dépendamment du type de diène et du diénophile, plusieurs régioisomères peuvent être synthétisés. Les groupements présents sur le diène et le diénophile vont dicter la régiochimie de la réaction selon des effets électroniques.¹⁰⁴

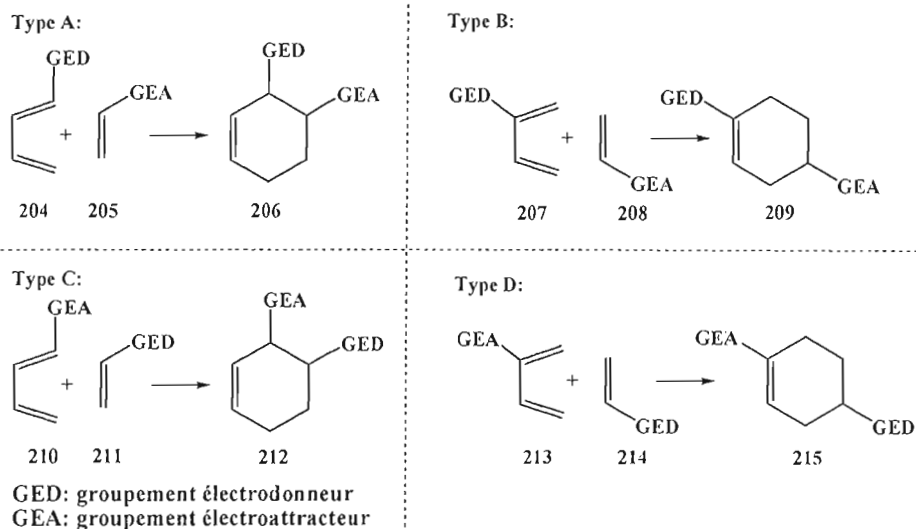


Schéma 3.6 : Effets électroniques du diène et du diénophile sur la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder intermoléculaire¹⁰⁴

Cette étape clé est primordiale pour la réussite du projet de synthèse de la kopsine, elle va permettre la formation du système bicyclo[2.2.2] ainsi que l'insertion du site α -hydroxycétone grâce à la cycloaddition de Diels-Alder. Comme cela a été discuté dans le chapitre I (section 1.4.3.3), le diénophile impliqué dans la réaction de Diels-Alder est à la fois appauvri en électrons par l'effet électroattracteur du carbonyle (voir forme limite **217**, **Figure 3.4**) et à la fois enrichi par l'effet électrodonneur du groupement OBn (voir la forme limite **216**). Ce diénophile est donc amphiphile. En ce qui concerne le diène, il est plutôt du type riche en électrons en raison de la l'électrodonnation du doublet d'électrons de l'azote dans le système π du diène (voir la forme limite **218**). Comme il a été mentionné, le diénophile est amphiphile et il serait difficile de prédire l'issue régiochimique de la cycloaddition via les quatre exemples classiques du **Schéma 3.6**.

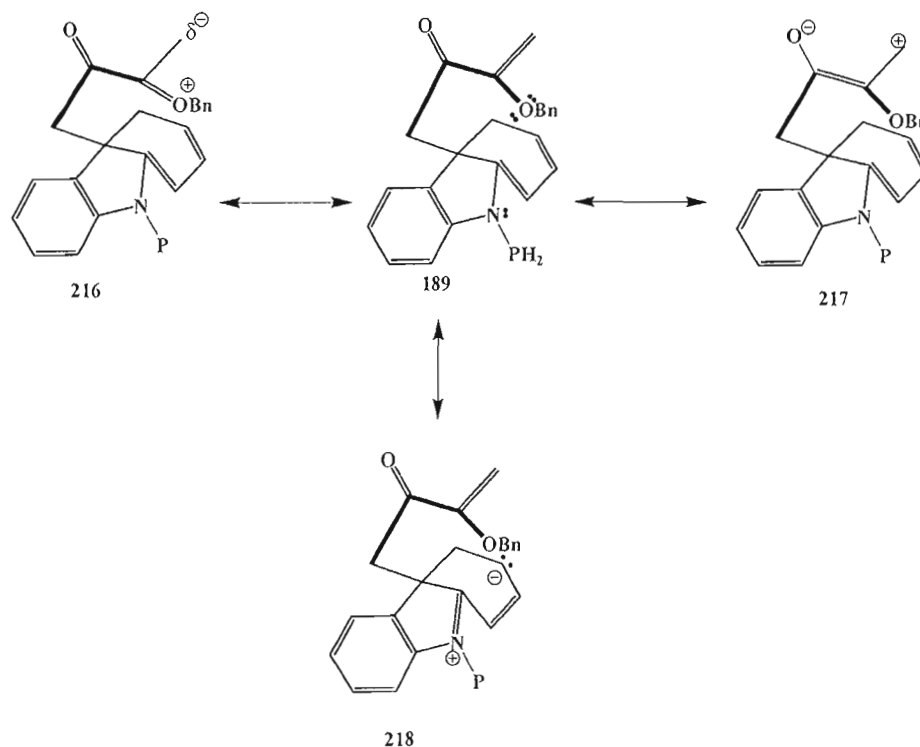


Figure 3.4 : Effets électroniques du diène et du diénophile dans la réaction de Diels-Alder intramoléculaire du composé **189**

Néanmoins, il faut prendre en considération que la réaction de Diels-Alder qui serait effectuée dans ce projet est intramoléculaire, ce qui implique des contraintes stériques et géométriques qu'il ne faut pas négliger. Les deux régioisomères possibles pour cette réaction, soit **220** et **221**, seraient issus des rotamères **A** et **B** du substrat **189** tels que présentés au **Schéma 3.7**.¹⁰⁴ L'analyse de modèles moléculaires indique que le recouvrement orbitalaire est meilleur dans le rotamère **A** et que le composé **220** serait donc le régioisomère favorisé. Une étude modèle s'impose pour s'assurer que la cycloaddition fonctionne bien lorsqu'on arrivera en fin de synthèse de la kopsine.

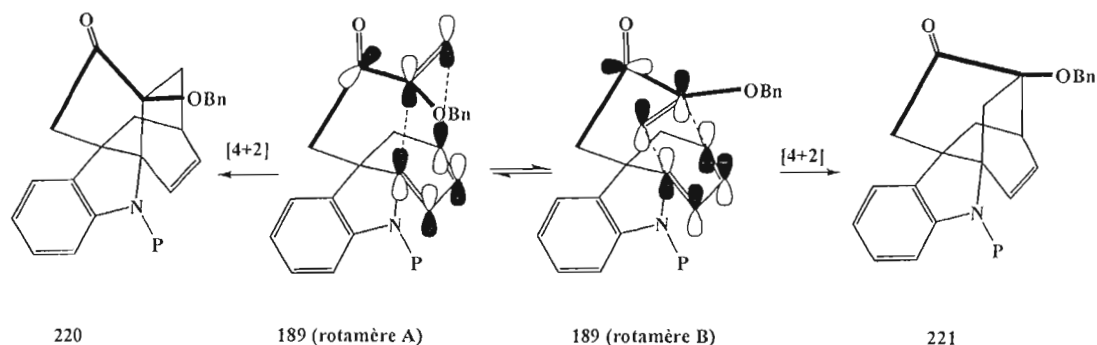
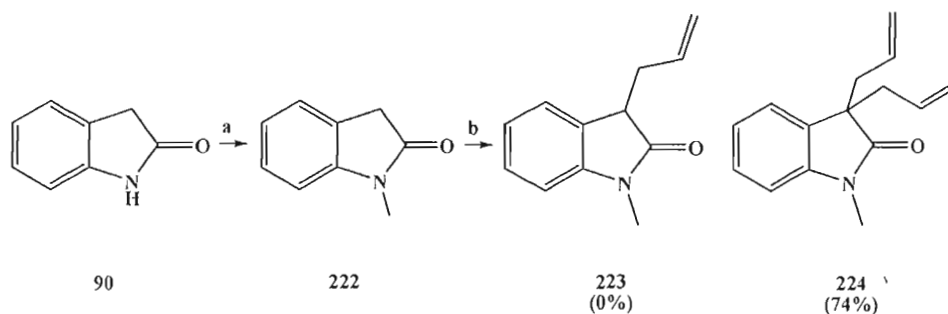


Schéma 3.7 : Les deux régioisomères possibles pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire impliquant le composé **189**

3.4 La formation de l'oxindole monoallylé

3.4.1 L'alkylation de l'oxindole *N*-protégé dans des conditions standard d'énolisation

Pour former l'oxindole monoallylé, l'azote du lactame a été préalablement méthylé avec du sulfate de diméthyle, ce qui a permis d'obtenir le composé **222** avec un très bon rendement (**Schéma 3.8**). Le but de cette protection est d'éviter la *N*-alkylation dans les conditions basiques qui seront utilisées pour la *C*-alkylation. Par la suite, des conditions standard d'alkylation ont été utilisées afin de former le composé monoallylé **223**. Toutefois, même en utilisant une quantité équimolaire de base et de bromure d'allyle, seul le composé bisallylé **224** a été observés sans une trace de composé monoallylé **223**.



(a) Sulfate de diméthyle (1.1 éq.), NaH (1.2 éq.), xylène, reflux, 3 h, 86 %; (b) bromure d'allyle (3.0 éq.), NaH, (2.2 éq.), 15 min, 74 %.

Schéma 3.8 : Formation de l'oxindole bisallylé à partir du *N*-méthyloxindole

En réalité l'oxindole monoallylé se forme probablement mais sous ces conditions de réaction il réagit instantanément avec le bromure d'allyle pour donner le composé bis-allylé **224** selon le mécanisme proposé au **Schéma 3.9**. Le problème réside probablement dans le fait que lorsque le composé **223** se forme, le proton en α du carbonyl demeure acide, surtout que l'énolate **227**, étant un alcène tétrasubstitué, est assez stable. Par conséquent, il est très facile de former cet énolate, qui à son tour réagit avec le bromure d'allyle pour donner le composé bisallylé **224**.

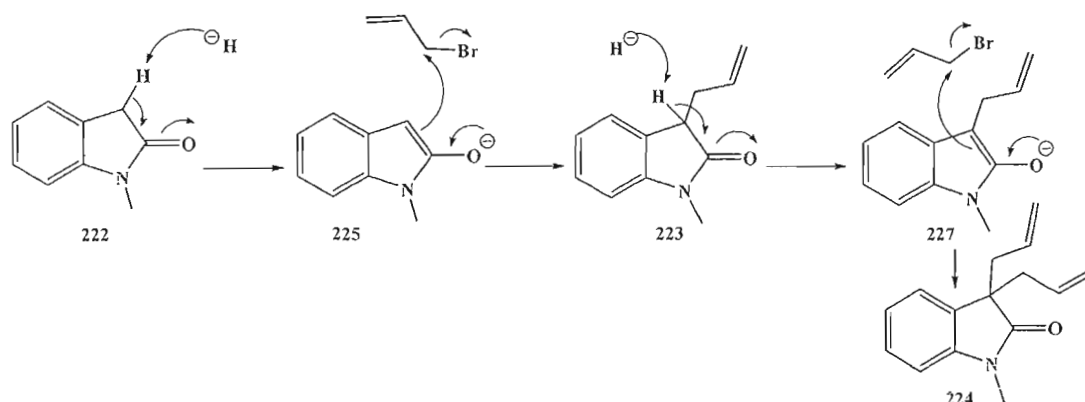
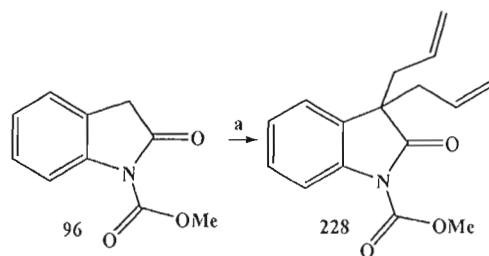


Schéma 3.9 : Mécanisme proposé pour la formation du composé **224**

D'autres essais ont été effectués sur le composé **96** afin de voir l'effet d'un carbamate sur la monoalkylation (**Schéma 3.10**). Cependant, les résultats obtenus confirment la formation exclusive du bisallylé, ce qui n'est pas pas vraiment surprenant car le carbamate doit augmenter l'acidité du proton en α du carbonyle lors de l'alkylation.

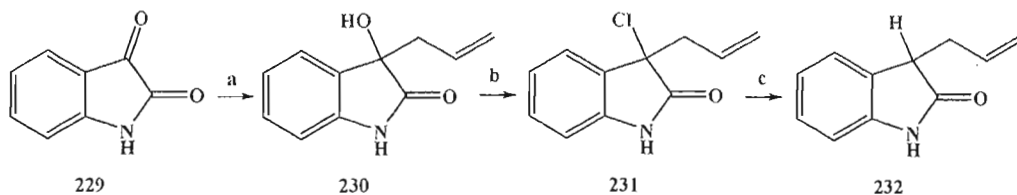


(a) Bromure d'allyle (1.3 éq.), NaH, (2.4 éq.), 15 min, 74 %.

Schéma 3.10 : Formation du composé bisallylé **228** à partir du composé **96**

3.4.2 L'addition d'allylmagnésien sur l'isatin suivie d'une réduction

L'addition de bromure d'allylmagnésium sur l'isatin **229** a permis d'obtenir l'alcool **230** avec un bon rendement (**Schéma 3.11**).¹⁰⁸ Par la suite, l'alcool obtenu a été activé sous forme d'un chlorure avec un rendement quantitatif.¹⁰⁹ Enfin, un réducteur doux, le NaCNBH₃, a été utilisé pour substituer le chlore par un hydrogène, ce qui a permis d'obtenir l'oxindole monoallylé avec 40 % de rendement.⁵³



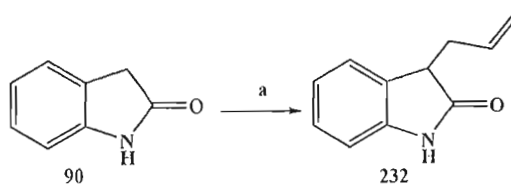
(a) Bromure d'allylmagnésium (2.0 éq.), THF, 20 h, 73 %; (b) chlorure de thionyle (2.0 éq.), Et₃N (1.3 éq.), CH₂Cl₂, 1 h, 96 %; (c) NaCNBH₃ (4.0 éq.), CH₂Cl₂, CH₃CN (1 : 1), 15 h, t.p., 40 %.

Schéma 3.11 : Formation de l'oxindole monoallylé **232** à partir de l'isatin **229**

Le faible rendement obtenu lors de la réduction nous a porté à utiliser une autre méthode pour générer le monoallyloxindole, méthode décrite à la prochaine section.

3.4.3 Monoallylation de l'oxindole via la formation du dianion

Les conditions réactionnelles rapportées par Funk et al.⁵² ont permis d'obtenir l'oxindole monoallylé en une seule étape à partir de l'oxindole en bon rendement (**Schéma 3.12**).



(a) **90** (2.0 éq.), bromure d'allyle (1.0 éq.), TMEDA (4.0 éq.), *n*-BuLi (4.0 éq.), THF, -78 °C à t.p., 3 h, 80 %⁵²

Schéma 3.12 : Formation du composé monoallylé **232** à partir de l'oxindole

Cette méthode, non seulement passe par la formation de l'énolate de l'oxindole, mais procède via la formation d'un dianion. Pour ce faire, il faut utiliser une base très forte capable d'arracher deux protons sur la molécule d'oxindole (**Schéma 3.13**). L'intermédiaire dianionique favorise la C-alkylation plutôt que la *N*-alkylation. Le *n*-butyllithium qui a été utilisé dans cette réaction a nécessité l'utilisation du TMEDA afin d'augmenter sa basicité. Le TMEDA complexe le lithium, rendant ainsi « l'anion butyle » plus basique. Pour éviter la formation d'un composé bisallylé, un excès d'oxindole a été utilisé, ce qui a permis d'obtenir l'oxindole monoallylé **232** avec un bon rendement. Noter que le rendement est basé sur le bromure d'allyle, qui est le réactif limitant de cette réaction.

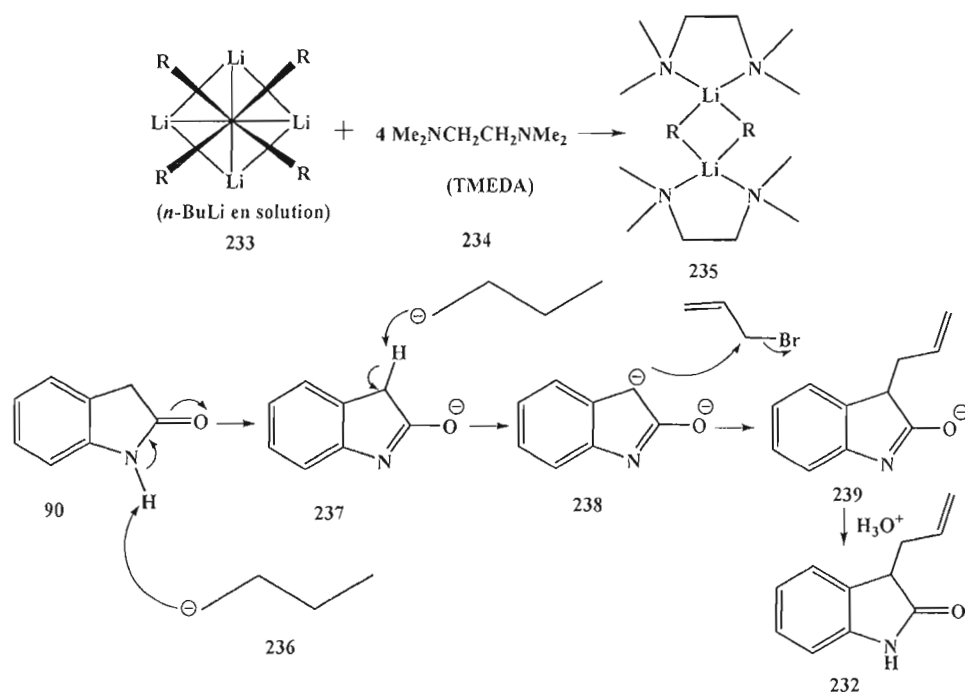
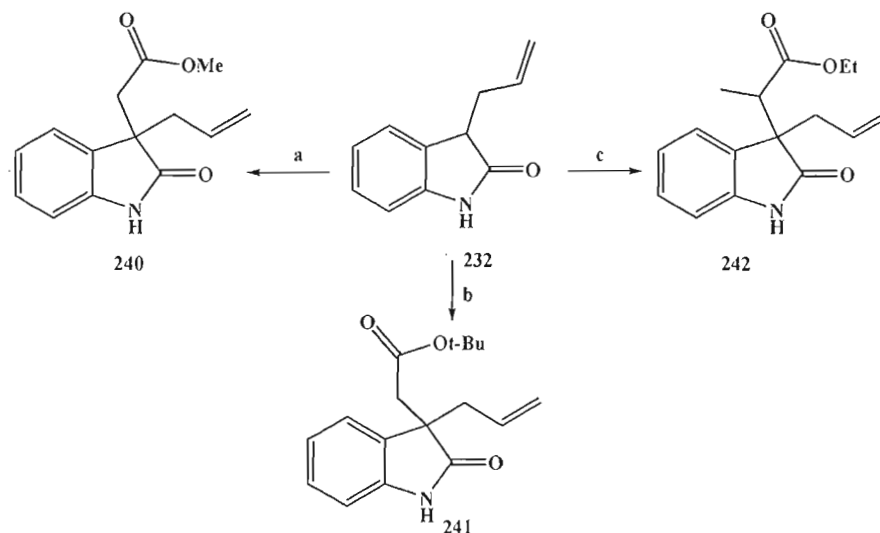


Schéma 3.13 : La complexation du lithium par TMEDA rend le $n\text{-BuLi}$ plus basique, permettant de former le dianion de l'oxindole et la formation de l'oxindole monoallylé

3.5 Allylation du 2-allyloxindole avec des bromoacétates

Avec le monoallyloxindole **232** en main, il était nécessaire d'effectuer la deuxième alkylation pour ajouter une unité acétate. Les mêmes conditions de réaction que celles utilisées pour la monoallylation ont été reconduites avec divers bromoesters comme alkylant et trois différents esters ont été synthétisés sous forme de mélange racémique (**Schéma 3.14**). Le composé **232** a été obtenu par alkylation du dianion avec le bromoacétate de méthyle, ce qui a permis de continuer la synthèse.⁵² Le rendement moyen obtenu indique que la deuxième alkylation sur l'oxindole monoallylé est un peu plus ardue, probablement pour des raisons d'ordre stérique. En effet, les résultats obtenus pour les deux esters **241** et **242**, formés par alkylation avec le bromoacétate de *t*-butyle et le 2-bromopropanoate d'éthyle, montrent que le rendement chute radicalement lorsque l'ester choisi devient plus encombré.

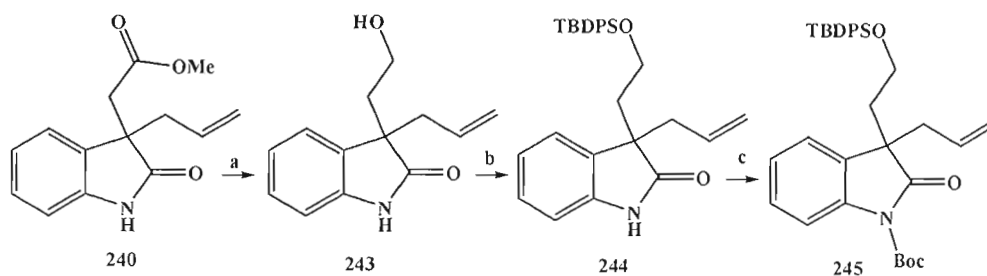


(a) **232** (2.0 éq.), bromoacétate de méthyle (1.0 éq.), TMEDA (4.0 éq.), *n*-BuLi (4.0 éq.), THF, -78 °C à t.p., 3 h, 61 %; (b) **232** (2.0 éq.), bromoacétate de *t*-butyle (1.0 éq.), TMEDA (4.0 éq.), *n*-BuLi (4.0 éq.), THF, -78 °C à t.p., 3 h, 16 %; (c) **232** (2.0 éq.), 2-bromopropanoate d'éthyle, TMEDA (4.0 éq.), *n*-BuLi (4.0 éq.), THF, -78 °C à t.p., 3 h, 24 %.

Schéma 3.14 : La formation de différents esters à partir de l'oxindole mono-allylé **232**

3.6 Addition d'allylmagnésium au carbonyle du lactame

Avant d'effectuer l'addition d'un organomagnésien sur le carbonyle du lactame **240**, il est clair que la fonction ester devait être modifiée pour éviter de subir l'addition de Grignard. Pour ce faire, l'ester **240** a été réduit avec du LiAlH_4 , permettant d'obtenir un alcool primaire **243** avec un bon rendement (**Schéma 3.15**).^{66,67} Il est intéressant de constater que le carbonyle du lactame n'a pas été touché dans ces conditions. Par la suite, cet alcool a été protégé avec un groupement TBDPS puis l'azote du lactame avec un groupement carbamate Boc, ce qui a permis d'obtenir le précurseur de l'addition de Grignard **245** sous forme de mélange racémique.



(a) LiAlH_4 (2.0 éq.), THF, 0 °C à t.p., 17 h, 84 %; (b) TBDPSCl (1.2 éq.), imidazole (1.2 éq.), DMAP (1.0 éq.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 50 min, 71 %; (c) Boc_2O (1.5 éq.), DMAP (1.0 éq.), Et_3N (1.0 éq.), CH_2Cl_2 , 26 h, 50 %.

Schéma 3.15 : Préparation du composé **245**

La protection du lactame va empêcher que le réactif de Grignard, à la prochaine étape, soit détruit (protoné) par le groupe N-H. De plus, l'utilisation du carbamate Boc, un groupement protecteur électroattracteur, a pour effet d'augmenter l'électrodéficiency du carbonyle du lactame, le rendant ainsi plus réactif face aux nucléophiles

(Schéma 3.16).⁵²

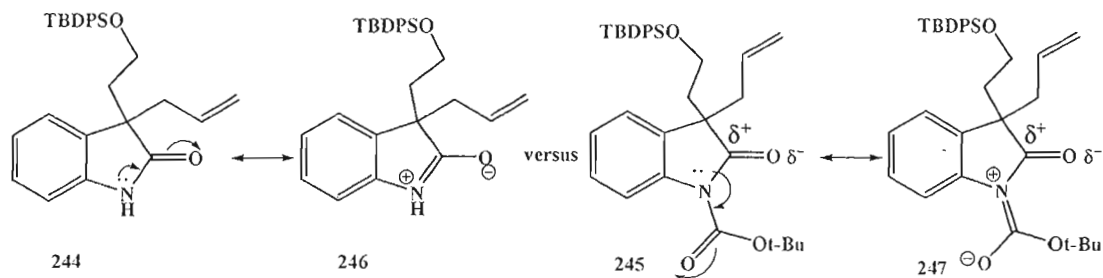


Schéma 3.16 : Effet d'un groupement électroattracteur comme le Boc sur le carbonyle du lactame **245**

De plus, le choix du Boc comme groupement protecteur est aussi justifié parce qu'il est plutôt inerte face à l'attaque d'un nucléophile, même très fort tel qu'un organomagnésien. En effet, le carbamate permet d'appauvrir le carbonyle du lactame tout en restant inerte face à l'attaque d'un nucléophile. Ceci est expliqué par une stabilité accrue du carbonyle, causée d'une part par les effets électrodonneurs par

résonance de l'oxygène ainsi que l'azote du carbamate, d'autre part par l'encombrement du groupement *tert*-butyle (Schéma 3.17).

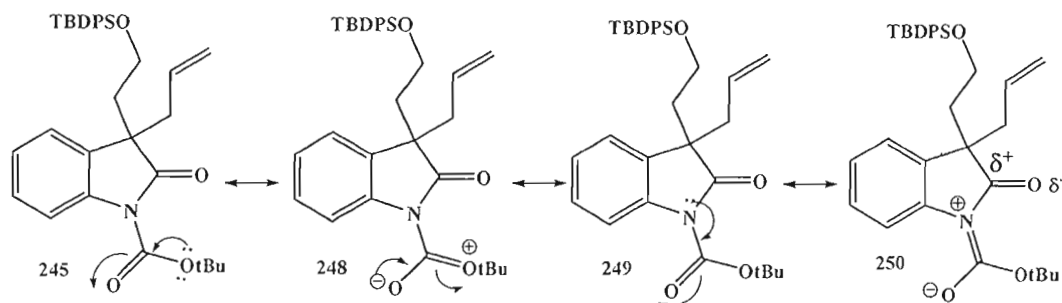
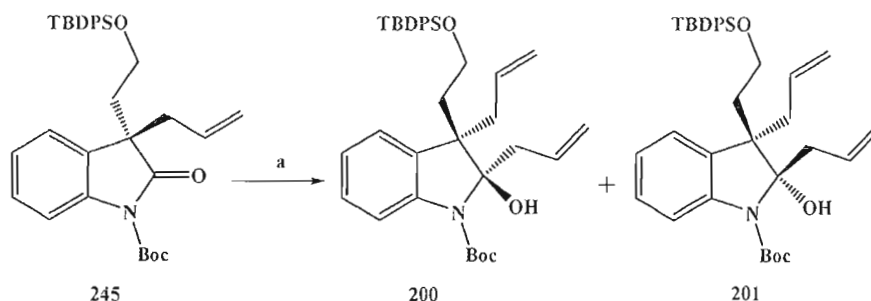


Schéma 3.17 : Les effets électrodonneurs par résonance de l'azote et de l'oxygène (Ot-Bu) dans le carbamate **245** réduit la réactivité du Boc face aux nucléophiles

3.7 L'addition nucléophile du bromure d'allylmagnésium sur le lactame

L'addition, à 0°C, du bromure d'allylmagnésium au lactame **221** a permis d'obtenir deux diastéréoisomères aminaux **200** et **201**, qui se sont avérés inséparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 3.18). Il est intéressant de mentionner que le groupement Boc n'a pas été touché par l'organomagnésien. Ceci confirme l'inertie de ce groupement ainsi que sa robustesse face aux nucléophiles forts. Il faut préciser que pour des fins pratiques, sur le schéma, une stéréochimie a été fixée pour le composé **245** qui est normalement sous une forme de mélange racémique.



(a) Bromure d'allylmagnésium (1.2 éq.), THF, 0 °C à t.p., 5 h, 54 %. Obtention d'un mélange inséparable de **200** et **201**.

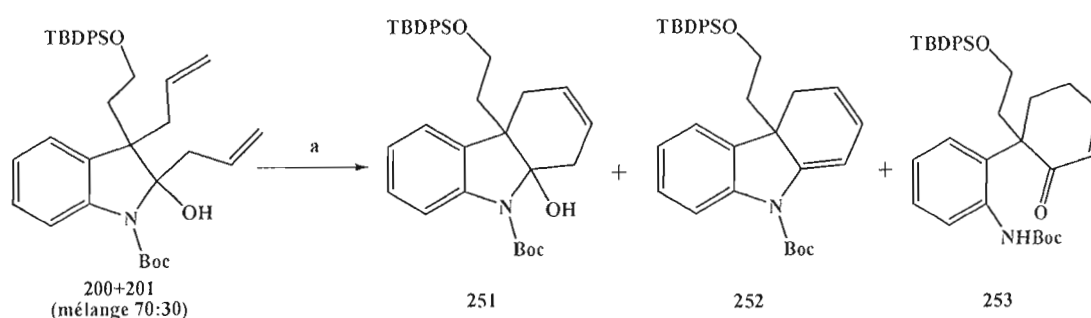
Schéma 3.18 : Addition du bromure d'allylmagnésium sur le lactame **245**

Le spectre RMN du mélange des deux diastéréoisomères montre qu'il y a un faible contrôle lors de l'addition du réactif de Grignard sur le lactame. Des proportions de 70 : 30 ont été observées en faveur d'un des deux diastéréoisomères. Étant donné que les composés **200** et **201** n'ont pas pu être séparés, leur stéréochimie n'a pas pu être déterminée par spectroscopie. Le mélange obtenu a été utilisé tel quel afin de vérifier le bon fonctionnement de la réaction de cyclisation par métathèse d'alcène.

3.8 La réaction de cyclisation par métathèse

L'obtention de deux diastéréoisomères lors de l'attaque du bromure d'allylmagnésium sur le lactame n'a rien de surprenant en soi car il y a peu de discrimination entre les deux faces du carbonyle du lactame. Par contre il demeure beaucoup de questionnement quant à la réactivité de chaque stéréoisomère vis-à-vis de la cyclisation par métathèse. On suppose que le diastéréoisomère **200**, qui possède les deux groupements allyles *cis* peut cycliser plus facilement que l'autre diastéréoisomère **201**, qui comprend les deux groupements allyles *trans*. Pour ce dernier, le cycle formé par métathèse serait tordu, du fait de la jonction de cycle *trans*, ce qui rendrait la molécule instable. La cyclisation par métathèse a été effectuée à partir du mélange de diastéréoisomères **200** et **201** (inséparables) avec le catalyseur de Grubbs de 2^e génération. Les résultats obtenus pour cette réaction sont très surprenants (**Schéma 3.19**). En effet, la réaction est complète car les deux diastéréoisomères **200** et **201** ont disparu complètement, tel que jugé par CCM et RMN. Trois produits ont été obtenus : le composé **251**, attendu dans cette réaction, est le produit minoritaire avec un rendement de 14 %. On suppose que ce composé se dégrade pour donner le diène **252**, obtenu avec un rendement de 28% et qui est aussi utile pour la suite de la synthèse. En ce qui concerne le composé **253**, pour lequel il y a eu ouverture de cycle indolique, il résulterait d'une réaction de rétroacétalisation

(plus précisément une rétroamination), soit à partir des substrats **200** et **201**, soit par une dégradation du composé **251**. Une étude plus approfondie est en cours au laboratoire afin d'optimiser la réaction de métathèse tout en évitant la formation du produit **252**. Il est clair que d'après ces résultats, il vaudrait mieux séparer les diastéréoisomères **200** et **201** avant d'effectuer la métathèse. Ceci permettrait de mieux comprendre le déroulement de la cyclisation par métathèse. Par ailleurs, la stéréochimie du composé **251** n'a pas été déterminée, en raison de la faible quantité obtenue de ce composé. Pour le moment les travaux ont été interrompus à cette étape, faute de posséder suffisamment de précurseur.



(a) Catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération (0.5 éq.) : Structure (**Figure 3.2**), CH₂Cl₂, 18 h, 14 % **251**, 28 % **252**, 37 % **253**.

Schéma 3.19 : Réaction de cyclisation par métathèse effectuée sur le mélange diastéréoisomérique de diènes **200** et **201**

3.9 Développements futurs

Pour la réussite de ce projet, il est primordial d'optimiser les différentes réactions et plus précisément la première et la deuxième alkylation menant à la formation des composés **232** et **240**. Tous les efforts sont mis en œuvre pour améliorer ces réactions. Différents paramètres vont être changés lors de l'alkylation. Une variation de la température lors de l'ajout du réactif de Grignard ainsi que l'utilisation de différentes bases vont être effectuées afin de vérifier si le rendement

de la réaction serait affecté. Une fois que les bonnes conditions d'alkylation seront trouvées il sera plus facile et plus rapide d'investiguer l'étape de la cyclisation par métathèse ainsi que la cycloaddition de Diels-Alder. De plus, il serait intéressant d'utiliser cette voie de synthèse pour la formation d'alcaloïdes indoles biologiquement actifs.

CHAPITRE IV : CONCLUSION

Des études synthétiques en vue de préparer la (-)-kopsine, un alcaloïde indole naturel, de façon énantiosélective ont été effectuées. Les efforts ont porté sur deux étapes clés de la nouvelle synthèse proposée.

Dans la première partie, décrite au chapitre 2, on s'est intéressé à la formation d'un oxindole 3,3-bifonctionnalisé par un réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen. Pour ce faire, quelques voies de synthèse ont été étudiées. D'abord, une condensation aldolique a été effectuée entre l'aldéhyde **89**, dérivé de l'acide lactique, et l'oxindole **90** commercial. Les résultats obtenus ont montré que le produit de l'aldolisation **91** s'isomérisait en **92** rendant ainsi la molécule très instable. Pour contrer ce problème, en se basant sur les travaux de Fukuyama, le 4-iodooxindole **100** a été synthétisé et la condensation aldolique a permis d'obtenir seul l'isomère *Z* **124**. Par la suite, quelques transformations ont permis d'obtenir **131**, le précurseur de l'étape du réarrangement [3,3]. Quelques essais infructueux du réarrangement [3,3] d'Ireland-Claisen ont été effectués sur les différents dérivés. Avec certains substrats, une γ -lactone s'est formée par une attaque 1,4 de type Michael. Pour remédier à ce problème, la réduction du carbonyle du lactame a été tentée, sans succès. Dans sa variante Johnson, le réarrangement de Claisen a été tenté sur l'alcool **139** en présence d'orthoacétate d'éthyle en milieu acide. La formation du composé spirocyclique **166** a été observée au lieu du produit de réarrangement désiré. Quant à la formation de l'oxindole 3,3-bifonctionnalisé nécessaire à la synthèse de la kopsine, d'autres méthodes sont envisagées, telles qu'un réarrangement de Claisen proprement dit, impliquant des éthers vinyliques.

La deuxième partie du projet consistait à former un composé modèle **188** qui servira à l'étude de la dernière étape clé du projet, soit la cycloaddition

intramoléculaire [4+2] de Diels-Alder. Ces travaux permettraient d'évaluer la réactivité et stabilité du substrat ainsi que la régiosélectivité de la cycloaddition. La synthèse de ce composé modèle a été amorcée à partir de l'oxindole. La formation de l'oxindole monallylé a été possible via la formation d'un dianion obtenu grâce à l'utilisation d'un complexe TMEDA/*n*-BuLi lors de l'alkylation avec le bromure d'allyle. La deuxième alkylation a été faite en utilisant le bromoacétate de méthyle dans les mêmes conditions, ce qui a permis d'obtenir l'ester **240**. La réduction de l'ester et la protection de l'alcool primaire et de l'azote du lactame a permis d'obtenir le composé **245**, sur lequel une attaque avec le bromure d'allylmagnésium sur le lactame a permis d'obtenir deux aminaux diastéréoisomères inséparables **200** et **201**. Ce mélange a été utilisé tel quel pour une cyclisation par métathèse de diène. Selon les informations tirées des analyses spectrales, le mélange de départ a été consommé complètement et les produits **251**, **252** et **253** ont été obtenus. Il faut noter que ces deux dernières étapes n'ont été faites qu'une seule fois et qu'aucune optimisation n'a été faite. Néanmoins, d'autres essais sont prévus afin de compléter la caractérisation des composés (**245**, **251**, **252** et **253**) des deux dernières étapes. Il reste encore cinq étapes avant d'obtenir le substrat modèle de la cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder et des travaux sont en cours dans le laboratoire pour y arriver.

En guise de perspective, les deux étapes clés de la synthèse de la (-)-kopsine qui ont été investiguées, soit un réarrangement [3,3] et une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire nécessitent encore des travaux d'exploration pour déterminer si la méthodologie est appropriée. De plus, la réaction de cyclopropanation observée, qui n'a pas été rapportée auparavant dans la littérature, mérite des investigations supplémentaires pour en déterminer l'applicabilité, la stéréosélectivité et le mécanisme. De plus, il se pourrait que les composés obtenus via cette nouvelle transformation aient des effets biologiques très intéressants, entre autres contre le VIH, virus responsable du SIDA.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Généralités

Les solvants utilisés lors des réactions ont été préalablement distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. Les réactions se sont déroulées dans des ballons secs sous atmosphère d'azote (Liquid Carbonic, grade 4.8). Tous les réactifs chimiques et solvants employés lors des expériences étaient de grade ACS reagent ou HPLC. Les réactifs commerciaux ont été généralement achetés chez Sigma-Aldrich ou chez Acros Organics.

Les solvants utilisés comme le tétrahydrofurane (THF) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2), ont été séchés respectivement avec du sodium solide et du P_2O_5 et ensuite distillés sous atmosphère d'azote (même grade que mentionné plus haut).

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) utilisant des plaques de gel de silice commerciales sur aluminium (gel de silice 60 F₂₅₄, Merck KGaA, 0.25 mm d'épaisseur sur support d'aluminium). Les plaques de chromatographie ont été visualisées avec deux méthodes. La première est d'exposer la plaque sous une lampe ultraviolette de 254 nm (Modèle UVG-11, Mineralight). La deuxième méthode est l'utilisation d'un révélateur chimique adéquat suivi de chauffage avec le séchoir. Pour la plupart des molécules étudiées dans ce projet, le révélateur CAM, préparé en mélangeant 2.6 g de molybdate d'ammonium, 1.0 g de sulfate cérique, 90 ml d'eau et 10 ml d'acide sulfurique concentré, a été utilisé. Certaines molécules difficilement visibles avec le CAM ont plutôt été visualisées avec un révélateur de KMnO_4 alcalin, préparé en mélangeant 1.0 g de permanganate de potassium, 2.0 g carbonate de potassium et 100 ml d'eau.

Les produits bruts ont été purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (gel de silice 60, granulométrie : 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM, provenant de la compagnie EMD). Les solvants employés pour la chromatographie étaient de qualité ACS et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Ces solvants ont

été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif Büchi RE111 (Brinkman) utilisé sous pression réduite, produite par une trompe d'eau.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire, RMN ^1H et RMN ^{13}C , ont été enregistrés avec un appareil Varian, modèle Gemini 300BB (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13, à 75 MHz). Les déplacements chimiques des protons se réfèrent au signal résiduel (dû à la deutération incomplète) du solvant comme standard interne : le CHCl_3 résiduel à 7.27 ppm dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), le (CD_2HOD) à 3.31 ppm dans le méthanol deutéré, le $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}$ à 2.05 ppm dans l'acétone deutéré, le HOD à 4.79 ppm dans l'oxyde de deutérium et le $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$ à 2.50 ppm dans le diméthylsulfoxyde deutéré. Les déplacements chimiques des carbones se réfèrent au signal du solvant comme standard interne : le chloroforme deutéré (CDCl_3) à 77.0 ppm, le méthanol deutéré (CD_3OD) à 49.0 ppm, l'acétone deutéré (acétone- d_6) à 29.85 ppm et du diméthylsulfoxyde deutéré à 39.52 ppm. Des analyses spéciales ont été réalisées, lorsque nécessaires, basées sur la spectroscopie de corrélation des protons (COSY), sur la spectroscopie d'hétérocorrélation carbone-proton (HETCOR) et sur l'effet nucléaire Overhauser (nOe).

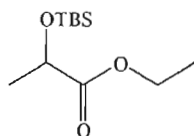
Les codes suivants ont été utilisés pour les données spectrales: en RMN ^1H : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, sex = sextuplet, m = multiplet, dd = doublet de doublets, dq = doublet de quadruplet, dqd = doublet de quadruplets de doublets, dt = doublet de triplets, dtd = doublet de triplets de doublet, J = constante de couplage, δ = déplacement chimique (en ppm); en RMN ^{13}C : CH = groupement méthyne, CH_2 = groupement méthylène, CH_3 = groupement méthyle, C = carbone quaternaire; en IRTF : (fo) = bande de forte intensité, (m) = bande de moyenne intensité et (f) = bande de faible intensité, (l) = bande large, (tl) = bande très large.

Les spectres de masse en ionisation par électrospray (ESI) (mode d'acquisition positif) ont été enregistrés avec un instrument LTQ Orbitrap (Thermo Finnigan). Les composés ont été injectés directement en solution dans un mélange

60% MeOH/39.9 % H₂O/0.1 %. Le logiciel Xcalibur 2.0, a permis le traitement des spectres de masse. Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil Bomem MB-Series. Les liquides ont été examinés tels quels en déposant une goutte d'échantillon pur entre deux plaques de chlorure de sodium. Les solides ont été dissous dans un solvant approprié, la solution déposée sur une plaque de chlorure de sodium, puis le solvant a été évaporé.

II. Modes opératoires et caractérisations

(rac)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)propanoate d'éthyle (**88**)



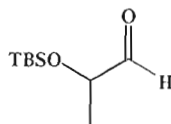
Dans un ballon, du lactate d'éthyle **87** (3.00 g, 25.4 mmol) ainsi que du TBDMSCl (4.59 g, 30.4 mmol) ont été dissous dans du DMF (30 mL). Par la suite, de l'imidazole (3.45 g, 50.8 mmol) a été ajouté à la solution. Le mélange a été agité pendant 48 h. À cette solution, de l'eau (40 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec un mélange Et₂O : Hex (1:1, 3 x 20 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq) (20 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (98 : 2)) comme éluant. Après évaporation des solvants, le composé **88** (5.81 g, 98 %) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{49,50,51}

Formule moléculaire : C₁₁H₂₄O₃Si

Masse moléculaire : 232.39 g/mole

R_f = 0.48 (Silice, Hex : AcOEt (95 : 5))

2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propanal (**89**)



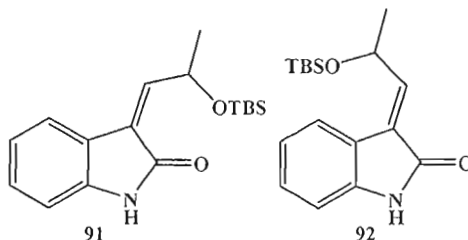
Dans un ballon, l'ester **88** (5.76 g, 22.5 mmol) a été dissous dans de l'éther anhydre (20 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à -78 °C. Ensuite, le DIBAL-H (45 mL, 45.0 mmol) a été ajouté par petites portions à la solution d'ester dans l'Et₂O et le mélange a été agité pendant 3 h puis du MeOH (30 mL) a été ajouté à -78 °C. La solution a été agitée pendant 15 min puis de l'eau a été ajoutée (20 mL). Le ballon a été retiré de la glace, permettant au mélange réactionnel de réchauffer à t.p. À cette solution (gel), de l'Et₂O (25 mL) ainsi qu'une solution de HCl_(aq) (0.5 M, 20 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite 2 fois avec de l'Et₂O (20 mL). Par la suite, la phase organique combinée a été lavée 2 fois avec une solution saturée de NaCl_(aq) (20 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (85 : 15)). Le composé **89** (4.19 g, 98 %) a été obtenu sous la forme d'une huile incolore, volatile, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{49,50,51}

Formule moléculaire : C₉H₂₀O₂Si

Masse moléculaire : 188.34 g/mole

R_f = 0.50 (Silice, PET : Et₂O (95 :5))

(Z)-3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propylidène)indolin-2-one (**91**) et (E)-3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propylidène)indolin-2-one (**92**)



L'aldéhyde **89** (212 mg, 1.13 mmol) a été dissous dans du MeOH (4 mL) suivi par l'ajout de l'oxindole **90** (100 mg, 0.751 mmol). Une fois que l'oxindole a été dissous, la pipéridine (29.6 μ L, 0.300 mmol) a été ajoutée au mélange réactionnel. Après 20 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 :5 gradient à 70 :30)). Le composé **91** (49.2 mg, 22 %) et le composé **92** (54.1 mg, 24 %) ont été obtenus respectivement sous la forme d'une huile jaune et une huile brune, dont la pureté a été vérifiée par spectroscopie RMN et par CCM.¹²

Formule moléculaire : C₁₇H₂₅NO₂Si

Masse moléculaire : 303.47 g/mole

R_f = 0.59 (isomère Z) et 0.48 (isomère E) (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

Caractérisation du (Z)-3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propylidène)indolin-2-one (91**) :**

IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3229 (l, CONH); 2955 (m, CH_{sp3}); 2930 (m, CH_{sp3}); 1705 (fo, CON); 1620 (m, C=C_{aro}); 1471 (m, CH₃).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H, **NH**); 7.41 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, **CH_{aro}**); 7.22 (td, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz, **CH_{aro}**); 7.01 (td, 1H, $J = 7.4, 0.8$ Hz, **CH_{aro}**); 6.86 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, **CH_{aro}**); 6.79 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, **CH_{aro}**); 5.92 (quin, 1H, $J = 6.3$ Hz, **CH₃CH(OTBS)CH**); 1.37 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, **CH₃CH(OTBS)**); 0.91 (s, 9H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); 0.11 (s, 3H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); 0.07 (s, 3H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C, **CONH**); 146.1 (CH, **C_{aro}**); 140.5 (CH, **(CO)CCH**); 129.5 (CH, **C_{aro}**); 125.6 (C, **C_{aro}**); 123.5 (CH, **(CO)CCH**); 122.1 (CH, **C_{aro}**); 120.1 (CH, **C_{aro}**); 110.0 (CH, **C_{aro}**); 64.4 (CH, **CH₃CH(OTBS)CH**); 26.1 (CH₃, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); 23.8 (CH₃, **CH₃CH(OTBS)CH**); 18.3 (C, **CH₃, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); -4.41 (CH₃, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); -4.54 (CH₃, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}^+ (\text{M}+\text{H})^+$: 304.1727; trouvée: 304.1735 (déviaton: 2.8 ppm).

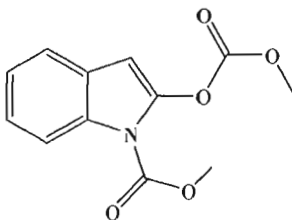
Caractérisation du (E)-3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propylidène)indolin-2-one (92) :

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3213 (l, **CONH**); 2955 (m, **CH_{sp3}**); 2930 (m, **CH_{sp3}**); 1713 (fo, **CON**); 1618 (m, **C=C_{aro}**); 1465 (m, **CH₃**).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9.53 (s, 1H, **NH**); 7.41 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, **CH_{aro}**); 7.24 (td, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz, **CH_{aro}**); 7.06–7.00 (m, 2H, $J = 7.4, 0.8$ Hz, **CH_{aro}** et **CH₃CH(OTBS)CH**); 6.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, **CH_{aro}**); 5.21 (quin, 1H, $J = 6.3$ Hz, **CH₃CH(OTBS)CH**); 1.43 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, **CH₃CH(OTBS)**); 0.91 (s, 9H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); 0.10 (s, 3H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**); 0.06 (s, 3H, **(CH₃)₂SiC(CH₃)₃**).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.2 (C, CONH); 146.0 (CH, C_{aro}); 141.5 (C,(CO)CCH); 129.5 (CH, C_{aro}); 125.6 (C, C_{aro}); 124.2 (CH, C_{aro}); 122.1 (CH, C_{aro}); 121.7 (C, C_{aro}); 110.5 (CH, (CO)CCH); 66.0 (CH, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 26.0 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 2.6 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 18.0 (C, CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.60 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -5.00 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

2-(Méthoxycarbonyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de méthyle (95)



De l'oxindole **90** (1.00 g, 7.51 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (20 mL). À cette solution de la triéthylamine (2.08 mL, 15.0 mmol) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été chauffé à 30 °C et du chloroformiate de méthyle (1.27 mL, 16.5 mmol) a été ajouté goutte à goutte. La solution a été agitée à t.p. pendant 1h30. Le THF a été évaporé sous vide et de l'eau (20 mL) a été ajoutée. La solution a été extraite 2 fois avec de l'AcOEt (25 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée avec $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (20 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (70 : 30)). Le composé **95** (1.13 g, 60 %) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.⁵⁴

Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$

Masse moléculaire : 249.22 g/mole

pf : 64-66°C

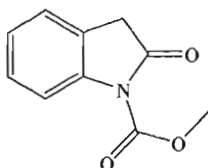
R_f = 0.35 (Hex : AcOEt; 70:30)

IR (cm^{-1} , pastille KBr): 3125 (m, C=C-H), 2964 (m, CH₃), 1780 (f, CO), 1735 (f, CO), 1615 (m, C=C_{aro}), 1457 (m, CH₃), 1382 (m, CH₃), 1242 (f, C-O), 931 (m, CH=CH₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 7.34 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 7.26 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz, CH_{aro}); 6.35 (s, 1H, CHCON); 4.05 (s, 3H, OCH₃); 4.04 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 153.0 (C, CO); 150.6 (C, CO); 141.4 (C, CH_{aro}); 132.3 (C, CH_{aro}); 126.3 (C, CHCNO); 124.4 (CH, CH_{aro}); 123.5 (CH, CH_{aro}); 120.7 (CH, CH_{aro}); 115.3 (CH, CH_{aro}); 97.3 (CH, CHCON); 56.1 (CH₃, OCH₃); 53.5 (CH₃, OCH₃).

2-Oxoindoline-1-carboxylate de méthyle (96)



Du composé **95** (1.13 g, 4.53 mmol) a été dissous dans du DMF (10 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi dans la glace entre 0 et 5 °C. À cette solution, du carbonate d'ammonium (0.435 g, 4.52 mmol) a été ajouté par portion et la réaction a été agitée pendant 24 h à t.p. Au produit brut de l'eau (10 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec un mélange d'Hex : Et₂O (50 : 50, 2 x 10 mL). La phase organique a été combinée et lavée avec une solution saturée avec NaCl_(aq) (10 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (70 : 30)). Le composé **96** (434 mg, 50 %) a été obtenu

sous la forme d'un solide rose, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.⁵⁴

Formule moléculaire : $C_{10}H_9NO_3$

Masse moléculaire : 191.18 g/mole

pf : 90-94°C

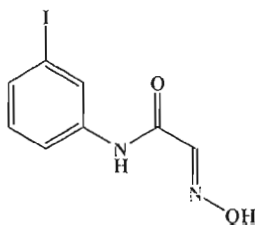
$R_f = 0.22$ (Hex : AcOEt; 70:30)

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3021(m, C=CH), 2922 (m, CH₂), 1757 (f, CO), 1724 (f, CON), 1608 (m, C=CH), 1441 (m, CH₃), 1052 (m, CH_{aro}).

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, C-H_{aro}); 7.33 (td, 1H, $J = 7.4, 1.4$ Hz, C-H_{aro}); 7.27 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, C-H_{aro}); 7.17 (td, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz, C-H_{aro}); 4.03 (s, 3H, COOCH₃); 3.70 (s, 2H, CH₂CON).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C, CON(CO)OCH₃); 151.3 (C, CN(CO)OCH₃); 140.4 (C, C_{aro}); 128.0 (CH, CH_{aro}); 124.4 (CH, CH_{aro}); 124.0 (CH, CH_{aro}); 123.1 (C, CH_{aro}); 115.0 (CH, CH_{aro}); 53.6 (CH₂, CH₂CON), 36.2 (CH₃, N(CO)OCH₃).

(E)-2-(Hydroxyimino)-N-(3-iodophényl)acétamide (102)



Solution A : Dans un bécher, du chloral hydraté (3.32 g, 20.1 mmol) ainsi que du sulfate de sodium (23.2 g, 163 mmol) ont été dissous dans l'eau (47 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 35 °C.

Solution B : Dans un bécher, de la 3-iodoaniline **101** a été dissoute dans de l'eau (1.0 mL) et une solution concentrée de HCl_(aq) (2 mL). La solution a été chauffée à 35 °C puis ajoutée à la solution A par portions. À ce mélange, une solution d'hydrochlorure d'hydroxylamine (4.07 g, 58.5 mmol) dans de l'eau (18 mL) a été ajoutée. La solution a été agitée (avec une tige de verre) et chauffée jusqu'à une température variant entre 70 et 75 °C pendant 30 min. Ensuite, la solution a été agitée pendant 2 h à une température variant entre 80 et 90 °C. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à 50 °C pendant 1 h et filtré à chaud. Le solide vert obtenu a été lavé dans 30 mL d'eau. Enfin, la solution a été filtrée et le solide a été mis à l'étuve (40 °C) pendant toute la nuit. Le composé **102** (5.04 g, 95 %) a été obtenu sous forme d'un solide vert, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{55,56,57,58}

Formule moléculaire : C₈H₇IN₂O₂

pf : 159-160 °C

Masse moléculaire : 290.06 g/mole

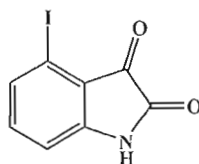
IR (cm⁻¹, pastille KBr): 3336 (m, NH), 3188 (m, OH), 3070(m, C-H_{sp2}), 2918(m, C-H _{sp3}), 1705 (fo, C=O), 1582 (m, C=N), 1540 (fo, N-H), 996 (fo, C-H_{aro}).

RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆): δ 11.35 (s, 1H, COCHNOH); 9.33 (s, 1H, CNHCOCHNOH); 8.29 (s, 1H, COCHNOH); 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.2, 3.0 Hz, CH_{aro}); 7.53 (s, 1H, CH_{aro}); 7.47 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 2.6 Hz, CH_{aro}); 7.12 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz, CH_{aro}).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone- d_6): δ 161.3 (C, COCHNOH); 144.8 (C, C_{aro}); 140.5 (CH, COCHNOH); 133.6 (CH, C_{aro}); 131.4 (CH, C_{aro}); 129.1 (CH, C_{aro}); 119.9 (CH, C_{aro}); 94.3 (C, C-I_{aro}).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_2^+$ (M+H) $^+$: 290.9625; trouvée: 290.9621 (déviati  n: 1.4 ppm).

4-Iodoisatin (103)



Dans un b  cher, de l'acide sulfurique concentré (70 mL) a été chauffé et maintenu à une température de 60   C. Ensuite, de l'isonitrosoacetanilide **102** (5.04 g, 17.4 mmol) sec a été ajouté par portion pendant 30 min (Il est important que la température de la solution ne dépasse pas 65   C). Par la suite, la température de la solution a été augmentée à 80   C pendant 15 min ensuite la solution a été refroidie à 70   C. Le mélange réactionnel a été vers   dans de la glace (300 mL). Après 1 h, le précipité jaune a été filtré et lavé avec de l'eau distillée (30 mL)    t.p. Les cristaux obtenus ont été dissous dans une solution de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (2.5 M). La solution a été chauffée à 60   C puis acidifiée avec une solution d'acide acétique aqueux (3.75 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi pendant 30 min jusqu'à 35   C et filtré à chaud. Le précipité brun obtenu a été séché à l'étuve (40   C) pendant la nuit. Le composé **103** (2.54 g, 54 %) a été obtenu sous forme d'un solide brun constitué de 4-iodoisatin pur par CCM et RMN, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{55,56,57,58}

N.B : Le filtrat obtenu contient le 6-iodoisatin.

Formule moléculaire : $C_8H_4INO_2$

pf : 250-251 °C

Masse moléculaire : 272.93 g/mole

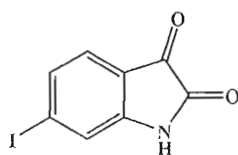
IR (cm^{-1} , pastille KBr): 3176 (m, NH), 3144 (m, CH_{sp2}), 1740 (fo, C=O), 1605 (fo, CO), 1572 (fo, CO).

RMN 1H (300 MHz, acétone- d_6): δ 7.55 (dd, 1H, $J = 7.97, 0.55$ Hz, $CHCIC$); 7.31 (t, 1 H, $J = 7.97$ Hz, CH_{aro}); 7.05 (dd, 1 H, $J = 7.97, 0.8$ Hz, $CHCNH$).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 183.0 (C, CO); 159.0 (C, CON); 153.0 (C, C_{aro}); 138.5 (CH, C_{aro}); 133.2 (CH, C_{aro}); 119.2 (C, C_{aro}); 112.0 (C, C_{aro}); 93.1 (C, CI_{aro}).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_8H_4INO_2^+$ (M+H) $^+$: 273.9359; trouvée: 273.9355 (déviaton: 1.5 ppm).

6-Iodoisatin (104)



Le filtrat ainsi que la solution de lavage obtenu de la formation du composé **103** ont été mélangés dans un bécher. Le mélange a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré (8 mL) et refroidi entre 0 et 5 °C pendant 2 h. Le solide brun formé a été filtré, lavé avec de l'eau (20 mL) et séché à l'étuve (40 °C) pendant toute la nuit. Le composé **104** (600 mg, 13 %) a été obtenu sous forme d'un solide brun, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{55,56,57,58}

Rendement : 13 %

Formule moléculaire : $C_8H_4INO_2$

pf : 268-270 °C

Masse moléculaire : 272.93 g/mole

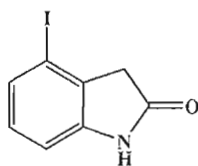
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3161 (f, NH), 3019 (f, CH_{sp2}), 1728 (fo, C=O), 1616 (m, CONH), 1324 (m, NH).

RMN 1H (300 MHz, acétone- d_6): δ 10.10 (s, 1H, NH); 7.56 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.4$ Hz, ClCHCH_{aro}); 7.46 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, CH_{aro}); 7.30 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, ClCHCH_{aro}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 183.5 (C, CON); 159.1 (C, CO); 151.1 (C, C_{aro}); 131.6 (CH, C_{aro}); 125.6 (CH, C_{aro}); 120.6 (CH, C_{aro}); 117.3 (C, C_{aro}); 107.1 (CH, C_{aro}).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_8H_4INO_2^+$ (M+H)⁺: 273.9359; trouvée: 273.9354 (déviations: 2.0 ppm).

4-Iodooxindole (100)



Dans un bécher, du 4-iodoisatin **103** (2.54 g, 9.32 mmol) et de l'hydrate d'hydrazine (9.32 mL, 167 mmol) ont été mélangés pendant 1 h à 125 °C. La solution a été refroidie et diluée dans de l'eau (10 mL). Le solide jaune formé a été filtré. Le filtrat

obtenu a été extrait avec de l'AcOEt (2 x 20 mL) permettant ainsi de récupérer le produit qui n'a pas cristallisé. La phase organique a été lavée avec de l'eau distillée (10 mL) suivi d'une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (10 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée. Les deux fractions du solide recombinaées ont été dissoutes dans une solution de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (6.0 N, 11 mL). La solution a été chauffée à 60 °C pendant 2 h puis refroidie dans un bain de glace. Le mélange a été neutralisé avec une solution de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (3.0 N, 22 mL) permettant d'avoir un solide brun après filtration. Le filtrat a été extrait avec de l'AcOEt (2 x 20 mL) et la phase organique a été séchée sur MgSO_4 et évaporé. Les deux fractions de solide obtenues ont été recombinaées et séchées sous vide en présence de P_2O_5 . Le composé **100** (1.43 g, 60 %) a été obtenu sous forme d'un solide brun, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.^{55,56,57,58}

Formule moléculaire : $\text{C}_8\text{H}_6\text{INO}$

pf : 200-203 °C

Masse moléculaire : 259.04 g/mole

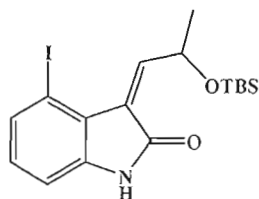
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3162 (f, NH), 3070 (f, $\text{CH}_{\text{sp}2}$), 1688 (fo, C=O), 1616 (m, CONH).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60 (s, 1H, NH); 7.26 (dd, 1H, $J = 6.6 ; 1.4$ Hz, $\text{ClCHCH}_{\text{aro}}$); 6.94 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 6.79 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $\text{ClCHCH}_{\text{aro}}$); 3.39 (s, 2H, COCH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 174.3 (C, CON); 144.0 (CH, C_{aro}); 131.0 (C, C_{aro}); 129.6 (2CH, C_{aro}); 109.0 (CH, C_{aro}); 92.5 (C, C-I_{aro}); 40.28 (CH_2 , CH_2CO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_6\text{INO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 259.9567; trouvée: 259.9573 (déviatiion: 2.3 ppm).

(Z)-3-(2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)propylidène)-4-iodoindolin-2-one (124)



De l'aldéhyde **89** (320 mg, 1.69 mmol) a été dissous avec du MeOH (4 mL) suivi par l'ajout du 4-iodooxindole **100** (400 mg, 1.54 mmol). Une fois que le 4-iodooxindole a été dissous, de la pipéridine (30.5 μ L, 1.54 mmol) a été ajoutée au mélange réactionnel. La réaction a été agitée pendant 24 h puis le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 :5)). Le composé **124** (424 mg, 64 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.¹²

N.B : L'isomère E n'a pas été observé.

Formule moléculaire : C₁₇H₂₄INO₂Si

Masse moléculaire : 429.37 g/mole

R_f = 0.41 (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3237 (l, NH), 2954 (m, CH₃), 2934 (m, CH₂), 2856 (m, CH₂), 1706 (fo, CO), 1608 (f, CH_{aro}), 1469 (m, CH₃), 1433 (m, CH₃), 1362 (m, CH₂), 1086 (fo, CH_{aro}).

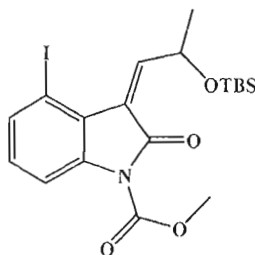
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.62 (s, 1H, NH); 8.07 (d, 1H, J = 7.4 Hz, CH=CCO); 7.50 (d, 1H, J = 3.0 Hz, CH_{aro}); 7.49 (d, 1H, J = 3.3 Hz, CH_{aro}); 6.92-6.86 (m, 1H, J = 8.2 Hz, CH_{aro}); 6.02 (quin, 1H, J = 6.6 Hz, CH₃CH(OTBS)CH); 1.43

(d, 3H, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 0.93 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.12 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.10 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C, CONH); 150.5 (C, C_{aro}); 142.0 (C, C_{aro}); 134.0 (CH, C_{aro}); 129.5 (CH, C_{aro}); 125.1 (C, $\text{C}=\text{CH}$); 123.2 (CH, C_{aro}); 110.0 (CH, $\text{C}=\text{CH}$); 88.4 (C, C-I_{aro}); 64.5 (CH, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 26.0 (3CH₃, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 23.3 (CH₃, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 18.1 (C, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.4 (CH₃, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.6 (CH₃, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{INO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 430.0693; trouvée: 430.0690 (déviations: 0.9 ppm).

(Z)-3-(2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)propylidène)-4-iodo-2-oxoindoline-1-carboxylate de méthyle (125)



De l'oxindole **124** (101 mg, 0.235 mmol) a été dissous dans du THF (2 mL) anhydre. À ce mélange, de la triéthylamine (65.2 μL , 0.470 mmol) a été ajouté et la solution a été chauffée à 30 °C. Ensuite, du chloroformiate de méthyle (40.0 μL , 0.517 mmol) a été ajouté goutte à goutte à 30 °C. Le mélange a été agité pendant trois jours à t.p. puis le THF a été évaporé sous vide. Au produit brut, de l'eau (20 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 20 mL). La phase organique combinée a été lavée avec d'une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (20 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur

colonne (silice, Hex : AcOEt (90 :10)). Le composé **125** (97 mg, 85 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁵⁴

Formule moléculaire : $C_{19}H_{26}INO_4Si$

Masse moléculaire : 487.4 g/mole

R_f = 0.60 (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

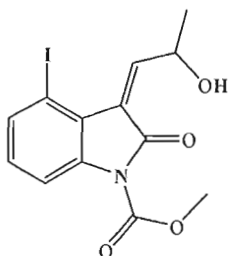
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2954 (m, CH_3), 2929 (m, CH_2), 2856 (m, CH_2), 1792 (m, CH_3OCON), 1749(f, CON), 1589 (m, $C=CH$), 1438 (m, CH_3), 1342 (m, CH_2), 1099 (fo, CH_{aro}).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $CH_3CH(OTBS)CH$); 8.07 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 7.67 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 6.97 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_{aro}); 5.83 (quin, 1H, $J = 7.1$ Hz, $CH_3CH(OTBS)CH$); 4.03 (s, 3H, CH_3OCON); 1.40 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, $CH_3CH(OTBS)CH$); 0.90 (s, 9H, $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$); 0.08 (s, 3H, $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$); 0.07 (s, 3H, $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (C, $CONH$); 152.9 (C, C_{aro}); 151.0 (C, CH_3OCON); 139.7 (C, $CHCCON$); 136.7 (CH, C_{aro}); 129.7 (CH, C_{aro}); 123.0 (CH, $CH_3CH(OTBS)CH$); 122.5 (C, C_{aro}); 114.7 (CH, C_{aro}); 87.5 (C, $C-I_{aro}$); 65.4 (CH, $CH_3CH(OTBS)CH$); 54.0 (CH_3 , CH_3OCON); 25.8 (CH_3 , $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$); 22.8 (CH_3 , $CH_3CH(OTBS)CH$); 18.1 (C, $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$); -4.7 (CH_3 , $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$); -4.6 (CH_3 , $(CH_3)_2SiC(CH_3)_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{19}H_{26}INO_4Si^+$ ($M+H$)⁺: 488.0748; trouvée: 488.0741 (déviaton: 1.5 ppm).

(Z)-3-(2-Hydroxypropylidène)-4-iodo-2-oxoindoline-1-carboxylate de méthyle
(126)



De l'oxindole **125** (204 mg, 0.418 mmol) a été dissous dans du MeOH (2.0 mL) suivi par l'ajout d'une solution de HCl_(aq) (21.0 μ L, 1.00 M, 0.02 mmol). La solution a été mélangée pendant 24 h à t.p. Le solvant a été évaporé sous vide et le mélange réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à atteindre un pH neutre. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 10 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée avec NaCl_(aq) (2 x 10 mL), séché sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (60 : 40)). Le composé **126** (16.3 mg, 74 %) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁶⁰

Formule moléculaire : C₁₃H₁₂INO₄

Masse moléculaire : 373.14 g/mole

R_f = 0.16 (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3500 (l, OH), 2957 (m, CH₃), 2934 (m, CH₂), 1782 (m, CO), 1740 (fo, CO), 1437 (fo, CH₃), 1342 (m, CH₂), 1096 (fo, CH_{aro}).

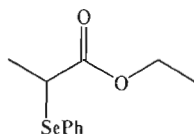
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, 1H, J = 6.8 Hz, CH₃CH(OTBS)CH); 7.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz, CH_{aro}); 7.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz, CH_{aro}); 6.97 (t, 1H, J = 8.2 Hz,

CH_{aro}); 5.56 (quin, 1H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$); 4.04 (s, 3H, CH_3OCON); 1.49 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 164.8 (C, CONH); 150.8 (C, CH_3OCON); 150.6 (C, C_{aro} NHCO); 139.8 (C, C_{aro}); 136.9 (CH, C_{aro}); 130.0 (CH, C_{aro}); 125.5 (C, CCONH); 122.3 (CH, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})\text{CH}$); 114.8 (CH, C_{aro}); 87.6 (C, C-I_{aro}); 63.8 (CH, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$); 54.1 (CH_3 , CH_3OCON); 22.2 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{INO}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 373.9883; trouvée: 373.9900 (déviaton: 0.65 ppm).

2-(Phénylsélanyl)propanoate d'éthyle (128)



Du disélenure de diphényle (860 mg, 2.75 mmol) a été dissous dans de l'EtOH (20 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi à 0 °C puis du NaBH_4 (500 mg, 13.2 mmol) a été ajouté par petites portions. La solution a été réchauffée à t.p. puis agitée pendant 1h30. Ensuite, du 2-bromopropionate d'éthyle **127** (717 μL , 5.52 mmol) a été ajouté à la solution et le mélange a été agité pendant 24 h. À ce mélange, de l'eau (100 mL) a été ajoutée suivie par l'évaporation de l'EtOH sous vide. Le produit brut a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 20 mL) et la phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (3 x 10 mL). Enfin, la phase organique a été séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex :AcOEt (95 :5)). Le composé **128** (1.36 g, 96 %) a été obtenu sous forme d'une huile incolore, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.⁶¹

Formule moléculaire : $C_{11}H_{14}O_2Se$

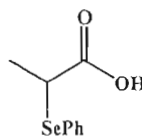
Masse moléculaire : 257.19 g/mole

$R_f = 0.28$ (Silice, Hex : AcOEt (95 :5))

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.54 (m, 2H, CH_{aro}); 7.29-7.21 (m, 3H, CH_{aro}); 4.04 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$); 3.73 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, $CH_3CHSePh$); 1.49 (d, 3H, $J = 7.14$ Hz, $CH_3CHSePh$); 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $COOCH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C, $COOCH_2CH_3$); 135.5 (CH, C- Se_{aro}); 128.7 (2 CH, C_{aro}); 128.3 (2 CH, C_{aro}); 127.7 (CH, C_{aro}); 60.7 (CH_2 , $COOCH_2CH_3$); 37.1 (CH, $CH_3CHSePh$); 17.4 (CH_3 , $CH_3CHSePh$); 13.8 (CH_3 , $COOCH_2CH_3$).

Acide 2-(phénylsélanyl)propanoïque (129)



De l'ester **128** (300 mg, 1.16 mmol) a été mélangé à une solution aqueuse de KOH (1.3 g, 10%, 23.2 mmol). Le mélange réactionnel (suspension) a été agité à t.p. pendant 24 h. La solution a été acidifiée avec une solution de $HCl_{(aq)}$ (1.00 M) jusqu'à l'obtention d'un $pH = 4$. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 25 mL). Les phases organiques obtenues ont été lavées avec une solution saturée de $NaCl_{(aq)}$ (20 mL), séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le composé **129** (261 mg, 98 %) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.⁶¹

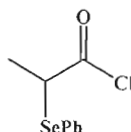
Formule moléculaire : $C_9H_{10}O_2Se$

Masse moléculaire : 229.13 g/mole

pf : 42-44 °C

R_f = 0.31 (Silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

Chlorure de 2-(phénylsélanyl)propanoyle (130)



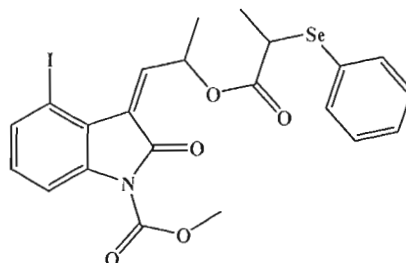
Dans un ballon, l'acide carboxylique **129** (776 mg, 3.38 mmol) a été dissous dans du CCl_4 (6 mL). À cette solution, le SOCl_2 (370 μL , 5.07 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 6 h. Le solvant ainsi que l'excès du SOCl_2 qui n'a pas réagi ont été évaporés. Par la suite, le produit brut a été séché sous vide pendant 4 h pour éliminer toute trace de solvant. Aucune purification n'a été nécessaire car la réaction était quantitative. Le composé **130** (829 mg, 99 %) a été obtenu sous forme d'une huile brune, conformément à ce qui est mentionné dans la littérature.⁶²

Formule moléculaire : $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClOSe}$

Masse moléculaire : 247.58 g/mole

R_f = 0.59 (Silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

(Z)-3-(2-(2-(Phénylsélanyl)propanoyloxy)propylidène)-4-iodo-2-oxoindoline-1-carboxylate de méthyle (131)



De l'alcool **126** (125 mg, 0.335 mmol) a été dissous dans du CH₂Cl₂ (3 mL). De la pyridine (54.2 µL, 0.670 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la suite, le chlorure d'acide **130** (124 mg, 0.506 mmol) a été ajouté et la réaction a été agitée pendant 4 h à t.p. À ce mélange réactionnel, une solution saturée en NH₄Cl_(aq) (10 mL) ainsi que de l'eau (5 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec du CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq) (20 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, PET : CH₂Cl₂ (10 : 90)). Le composé **131** (176 mg, 90 %) a été obtenu sous forme d'une huile brune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

N.B : Obtention d'un mélange de 2 diastéréoisomères (1 :1) inséparables

Formule moléculaire : C₂₂H₂₀INO₅Se

Masse moléculaire : 584.26 g/mole

R_f = 0.36 (Silice, PET : CH₂Cl₂ (10: 90))

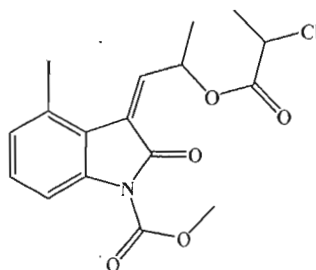
IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3059 (m, C=C-H); 2955 (m, CH_{sp3}); 2876 (m, CH_{sp3}); 1790 (fo, COO); 1750 (fo, CON); 1437 (fo, CH_{aro}).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomères (1:1)): δ 8.01-8.02 (m, 2H, CH_{aro} et CH_3CHOCH); 7.69-7.60 (m, 3H, CH_{aro}); 7.33-7.22 (m, 3H, CH_{aro}); 7.05-6.98 (m, 3H, CH_{aro}); 6.61-6.53 (m, 1H, CH_3CHO); 4.04 (s, 3H, CH_3OCON); 3.85-3.76 (m, 1H, CH_3CHSe); 1.56 (d, 3H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_3CHO); 1.53 (d, 3H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_3CHO); 1.48 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHSe); 1.41 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHSe).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomères (1:1)): δ 173.0 (C, 50 %, CHCOO); 172.7 (C, 50 %, CHCOO); 164.0 (C, CON); 151.0 (C, $\text{CH}_3\text{O}(\text{CO})\text{N}$); 145.5 (CH, CH_{aro}); 140.2 (CH, CH_{aro}); 136.7 (CH, CH_{aro}); 135.6 (CH, CH_{aro}); 130.2 (CH, CCHCHO); 129.0 (CH, CH_{aro}); 128.5 (CH, CH_{aro}); 127.8 (C, 50 %, C_{aro}); 127.6 (C, 50 %, C_{aro}); 125.4 (C, 50 %, C_{aro}); 125.3 (C, 50 %, C_{aro}); 122.3 (C, 50 %, CCHCHO); 122.3 (C, 50 %, CCHCHO); 115.0 (CH, CH_{aro}); 88.0 (C, 50 %, Cl_{aro}); 88.0 (C, 50 %, Cl_{aro}); 69.0 (CH, CH_3CHOCO); 54.1 (CH_3 , CH_3OCON); 37.2 (CH, 50 %, CH_3CHSe); 36.6 (CH, 50 %, CH_3CHSe); 18.7 (CH_3 , 50 %, CH_3CHOCH); 18.6 (CH_3 , 50 %, CH_3CHOCH); 17.4 (CH_3 , 50 %, CH_3CHSe); 17.3 (CH_3 , 50 %, CH_3CHSe).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{INO}_5\text{Se}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 585.9624; trouvée: 585.9615 (déviation: 1.5 ppm).

(Z)-3-(2-(2-Chloropropanoyloxy)propylidene)-4-iodo-2-oxoindoline-1-carboxylate de méthyle (136)



Du composé **126** (84.1 mg, 0.225 mmol) a été dissous dans du CH_2Cl_2 (3.0 mL). De la pyridine (36.4 μL , 0.450 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la suite, du chlorure de 2-chloropropanoyle (32.7 μL , 0.337 mmol) a été ajouté et le mélange a été agité pendant 24 h à t.p. À ce mélange réactionnel, une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (5 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec du CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (20 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (10 : 90)). Le composé **136** (103 mg, 98 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

N.B : Obtention d'un mélange de 2 diastéréoisomères (1 :1) inséparables

Formule moléculaire : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClINO}_5$

Masse moléculaire : 463.65 g/mole

R_f = 0.33 (Silice, Hex: AcOEt (70: 30))

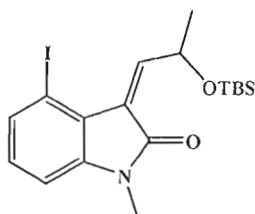
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2988 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$), 2959 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$), 2933 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$), 1790 (m, CON), 1747 (fo, CH_3COO), 1588 (m, $\text{C}=\text{CH}$), 1436 (m, CH_3), 1340 (m, CH_2), 1044 (m, CH_{aro}).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomères (1:1)): δ 8.08 (d, 1H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 8.07 (d, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 8.01 (d, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CONCCH); 8.03 (d, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CONCCH); 7.70 (d, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 7.64 (d, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 7.01 (t, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 6.99 (t, 1H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_{aro}); 6.72-6.65 (m, 1H, CH_3CHO); 4.43 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, CH_3CHCl); 4.02 (s, 3H, CH_3OCON); 1.71 (d, 3H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_3CHCl); 1.69 (d, 3H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, CH_3CHCl); 1.56 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO); 1.55 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomères (1:1)): δ 169.3 (C, 50 %, OCOCHCl); 169.2 (C, 50 %, OCOCHCl); 163.7 (C, 50 %, CHCCON); 163.6 (C, 50 %, CHCCON); 150.8 (CH_3OCON); 144.0 (C, 50 %, CHCCON); 143.9 (C, 50 %, CHCCON); 140.2 (C, C_{aro}); 136.7 (CH, C_{aro}); 130.3 (C, C_{aro}); 125.8 (C, C_{aro}); 122.0 (C, CHCCON); 114.8 (CH, C_{aro}); 88.0 (C, C-I_{aro}); 69.7 (CH, CHOCOCHCl); 54.1 (CH, OCOCHCl); 52.4 (CH_3 , 50 %, CH_3OCON); 52.2 (CH_3 , 50 %, CH_3OCON); 21.3 (CH_3 , 50 %, CH_3CHCl); 21.1 (CH_3 , 50 %, CH_3CHCl); 18.7 (CH_3 , 50 %, CH_3CHO); 18.7 (CH_3 , 50 %, CH_3CHO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClINO}_5^+ (\text{M}+\text{H})^+$: 463.9756; trouvée: 463.9750 (déviations: 1.2 ppm).

(Z)-3-(2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)propylidène)-4-iodo-1-méthylindolin-2-one
(138)



Du composé **124** (662 mg, 1.54 mmol) a été dissous dans un mélange THF : DMF ((3 : 1), 16 mL). Du NaH (44.4 mg, 3.00 mmol) a été ajouté par petite portion à cette solution. Le mélange a été agité 5 min à t.p. pour faire réagir le NaH avec le composé **124** (dégagement gazeux), puis de l'iodure de méthane (192 μ L, 3.08 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 1 h à t.p. puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (30 mL) a été ajoutée. De l'eau (40 mL) a été ajoutée. Le mélange a été décanté puis la phase aqueuse a été extraite avec un mélange Hex : AcOEt (1 : 1, 2 x 25 mL). La phase organique combinée a été lavée avec d'une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30)). Le composé **138** (649 mg, 95 %) a été obtenu sous forme d'une huile rouge bourgogne, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{INO}_2\text{Si}$

Masse moléculaire : 443.39 g/mole

R_f = 0.52 (Silice, Hex: AcOEt (70: 30))

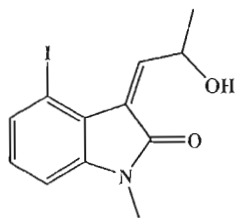
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2952 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2928 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1736 (fo, CON); 1558 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{aro}}$); 1435 (m, CH_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, CHCHOTBS); 7.46 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.54\text{ Hz}$, CH_{aro}); 6.89 (t, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, CH_{aro}); 6.75 (dd, 1H, $J = 7.7, 0.82\text{ Hz}$, CH_{aro}); 5.98 (quin, 1H, $J = 6.3\text{ Hz}$, CHCHOTBS); 3.19 (s, 3H, CH_3NCO); 1.38 (d, 3H, $J = 6.3\text{ Hz}$, CH_3CHO); 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.06 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166.2 (C, CONCH_3); 149.9 (CH, C_{aro}); 144.2 (C, C_{aro}); 134.0 (CH, CH_{aro}); 129.3 (CH, C_{aro}); 124.4 (C, CONCCH); 122.4 (C, C_{aro}); 107.6 (CH, CHCHOTBS); 88.2 (C, C_{aro}); 64.7 (CH, CHCHOTBS); 25.8 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25.5 (CH_3 , CH_3NCO); 23.3 (CH_3 , CH_3CHO); 18.1 (C, $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.6 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.7 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{INO}_2\text{Si}^+ (\text{M}+\text{H})^+$: 444.0850; trouvée: 444.0847 (déviaton: 0.70 ppm).

(Z)-3-(2-Hydroxypropylidène)-4-iodo-1-méthylindolin-2-one (139)



Du composé **138** (649 mg, 1.46 mmol) a été dissous dans du MeOH (14 mL) suivi par l'ajout d'une solution de $\text{HF}_{(\text{aq})}$ (teneur en HF : 48%, 106 μL , 6.09 mmol). Ce mélange a été agité pendant 24 h à t.p. puis une solution de $\text{NaHCO}_{(\text{aq})}$ (4 mL) a été ajoutée. Le solvant a été évaporé avec un évaporateur rotatif suivi de l'extraction de la phase aqueuse avec de AcOEt (2 x 30 mL). La phase organique combinée a été lavée avec d'une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2 x 30 mL), séché sur MgSO_4 et

évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (60 : 40)). Le composé **139** (351 mg, 74 %) a été obtenu sous forme d'une huile rouge bourgogne, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁶³

Formule moléculaire: $C_{12}H_{12}INO_2$

Masse moléculaire: 329.13 g/mole

R_f = 0.17 (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

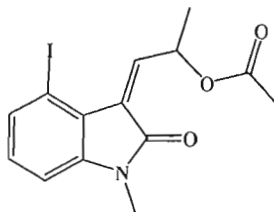
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3420 (fo, OH); 2971 (m, CH_3); 2927 (m CH_2); 1700 (fo, CON); 1597 (m, C=C); 1568 (m, C=C_{aro}); 1451 (m, CH_3); 1085 (m, C-OH).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H, J = 6.6 Hz, CCH(CHOH) CH_3); 7.28 (d, 1H, J = 7.1 Hz, CH_{aro}); 7.74 (t, 1H, J = 7.7 Hz, CH_{aro}); 6.59 (d, 1H, J = 7.1 Hz, CH_{aro}); 5.40 (quin, 1H, J = 6.6 Hz, CH_3CHOH); 4.89 (s, 1H, OH); 3.06 (s, 3H, N- CH_3); 1.38 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3CHOH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.6 (C, NCO); 148.3 (C, C_{aro}); 143.6 (C, CCH(CHOH) CH_3); 133.9 (CH, C_{aro}); 129.3 (CH, C_{aro}); 126.5 (C, C_{aro}); 121.8 (CH, CH_{aro}); 107.7 (CH, CCH(CHOH) CH_3); 88.0 (C, C-I_{aro}); 63.2 (CH, CHOH); 25.6 (CH_3 , CON CH_3); 22.2 (CH_3 , $CH_3(CHOH)CH$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{12}H_{12}INO_2^+$ (M+H)⁺: 329.9985; trouvée: 329.9993 (déviaton: 2.2 ppm).

Acétate de (Z)-1-(4-iodo-1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidene)propan-2-yle (140)



De l'alcool composé **139** (351 mg, 1.06 mmol) a été dissous dans du THF (10.6 mL). De la pyridine (172 μ L, 2.13 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la suite, du chlorure d'acétyle (114 μ L, 1.60 mmol) a été ajouté et la réaction a été agitée pendant 16 h à t.p. puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30)). Le composé **140** (323 mg, 82 %) a été obtenu sous forme de solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3$

Masse moléculaire: 371.17 g/mole

pf = 122-124 $^{\circ}\text{C}$

R_f = 0.38 (Silice, Hex: AcOEt (60: 40))

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2973 (f, CH_3); 2931 (f, CH_2); 1750 (fo, COO); 1701 (fo, CON); 1598 (m, $\text{C}=\text{C}$ (aro)); 1452 (m, CH_3); 1367 (m, CH_2); 1241 (fo, COOC).

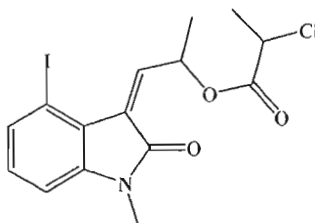
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, 1H, J = 7.4 Hz, CCHCHO); 7.42 (dd, 1H, J = 7.9, 0.8 Hz, CH_{aro}); 6.89 (t, 1H, J = 7.9 Hz, CH_{aro}); 6.78-6.72 (m, 2H, CH_{aro} et

CH₃CHOCO); 3.16 (s, 3H, CH₃N); 2.08 (s, 3H, CH₃COO); 1.48 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃CHOCO).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (C, CH₃COO); 165.6 (C, CON); 144.4 (C, C_{aro}); 142.6 (CH, C_{aro}); 133.6 (CH, C_{aro}); 129.7 (CH, C_{aro}); 126.5 (C, C_{aro}); 121.8 (C, CCHCHO); 107.6 (CH, CCHCHO); 88.4 (C, C-I_{aro}); 67.6 (CH, CCHCHO); 25.5 (CH₃, CH₃NCO); 21.1 (CH₃, CH₃COO); 19.3 (CH₃, CH₃CHO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₁₄H₁₄INO₃⁺ (M+H)⁺: 372.0091; trouvée: 372.0087 (déviaton: 1.1 ppm).

2-Chloropropanoate de (Z)-1-(4-iodo-1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)propan-2-yle (141)



De l'alcool **139** (52.0 mg, 0.158 mmol) a été dissous dans du CH₂Cl₂ (3.0 mL). La pyridine (22.5 µL, 0.278 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la suite, du chlorure du 2-chloropropanoyle (20.3 µL, 0.209 mmol) a été ajouté et la réaction a été agitée pendant 4 h à t.p. Une solution saturée en NH₄Cl_(aq) (5 mL) ainsi que de l'eau (10 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 20 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq) (25 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (95 : 5) gradient à

(70 : 30)). Le composé **141** (46.7 mg, 73 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

N.B : Obtention d'un mélange de 2 diastéréoisomères (1 :1) inséparables

Formule moléculaire: $C_{15}H_{15}ClINO_3$

Masse moléculaire: 419.64 g/mole

R_f = 0.38 (Silice, Hex: AcOEt (70: 30))

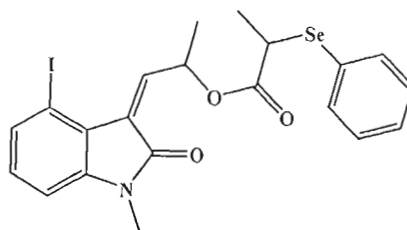
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2972 (f, CH_{sp3}); 2929 (f, CH_{sp3}); 1724 (fo, COO); 1707 (fo, CON); 1597 (m, $C=C_{aro}$); 1451 (fo, CH_3); 1367 (m, CH_{sp3}).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CCHCHO); 7.87 (d, 1H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CCHCHO); 7.48 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 6.94 (td, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz, CH_{aro}); 6.90-6.82 (m, 1H, CCHCHO); 6.78 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 4.43 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, ClCHCH $_3$); 3.21 (s, 3H, CH_3NO); 1.72 (d, 3H, 50 %, $J = 6.8$ Hz, ClCHCH $_3$); 1.71 (d, 3H, 50 %, $J = 6.8$ Hz, ClCHCH $_3$); 1.56 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO); 1.56 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 205 (C, COO); 170.0 (C, CON); 144.8 (C, C_{aro}); 141.3 (CH, 50 %, CH_{aro}); 141.1 (CH, 50 %, CH_{aro}); 134.0 (CH, CH_{aro}); 130.1 (CH, 50 %, CH_{aro}); 130.0 (CH, 50 %, CH_{aro}); 127.4 (C, CCHCHO); 122.1 (C, C_{aro}); 107.8 (CH, CCHCHO); 88.8 (C, Cl_{aro}); 69.4 (CH, 50 %, CCHCHO); 69.4 (CH, 50 %, CCHCHO); 52.5 (CH, 50 %, ClCHCH $_3$); 52.4 (CH, 50 %, ClCHCH $_3$); 25.6 (CH_3 , CH_3NCO); 21.4 (CH_3 , 50 %, ClCHCH $_3$); 21.2 (CH_3 , 50 %, ClCHCH $_3$); 19.2 (CH_3 , CH_3CHO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{15}H_{16}ClINO_3^+ (M+H)^+$: 419.9858; trouvée: 419.9857 (déviaton: 0.89 ppm).

2-(Phénylsélanyl)propanoate de (Z)-1-(4-iodo-1-méthyl-2-oxoindolin-3-ylidène)propan-2-yle (142)



De l'alcool **139** (52.0 mg, 0.158 mmol) a été dissous dans du CH₂Cl₂ (3.0 mL). De la pyridine (22.5 µL, 0.278 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la suite, du chlorure d'acide **130** (61.9 mg, 0.250 mmol) a été ajouté et la réaction a été agitée pendant 5 h à t.p. La réaction a été arrêtée par l'ajout d'une solution saturée en NH₄Cl_(aq) (5 mL) ainsi que de l'eau (10 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 20 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de NaCl_(aq) (25 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (95 : 5) gradient à (60 : 40)). Le composé **142** (21.8 mg, 26 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

N.B : Obtention d'un mélange de 2 diastéréoisomères (1 :1) inséparables

Formule moléculaire: C₂₁H₂₀INO₃Se

Masse moléculaire: 540.25 g/mole

R_f = 0.27 (Silice, Hex: AcOEt (60: 40))

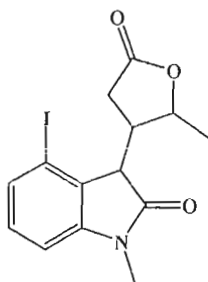
IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 2972 (f, CH_{sp3}); 2929 (f, CH_{sp3}); 1724 (fo, COO); 1707 (fo, CON); 1597 (m, C=C_{aro}); 1451 (fo, CH₃); 1367 (m, CH_{sp3}).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomère (1:1)): δ 7.88 (d, 1H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CCHCHO); 7.83 (d, 1H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CCHCHO); 7.66-7.61 (m, 2H, 50 %, $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 7.49 (d, 1H, 50 %, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 7.47 (d, 1H, 50 %, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 7.31-7.24 (m, 2H, CH_{aro}); 6.98-6.92 (m, 1H, CH_{aro}); 6.81-6.72 (m, 2H, CCHCHO et CH_{aro}); 3.81 (quin, 1H, $J = 6.8$ Hz, SeCHCH_3); 3.22 (s, 3H, 50 %, CH_3NCO); 3.21 (s, 3H, 50 %, CH_3NO); 1.55 (d, 3H, 50 %, $J = 7.9$ Hz, SeCHCH_3); 1.54 (d, 3H, 50 %, $J = 7.1$ Hz, SeCHCH_3); 1.48 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO); 1.41 (d, 3H, 50 %, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHO).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomère (1:1)): δ 173.0 (C, COO); 166.0 (C, CON); 144.7 (C, C_{aro}); 142.7 (CH, 50 %, CH_{aro}); 142.6 (CH, 50 %, CH_{aro}); 135.7 (CH, 50 %, CH_{aro}); 135.6 (CH, 50 %, CH_{aro}); 134.0 (CH, CH_{aro}); 130.0 (CH, CH_{aro}); 129.0 (CH, 50 %, CH_{aro}); 129.0 (CH, 50 %, CH_{aro}); 128.4 (CH, 50 %, CH_{aro}); 128.0 (C, 50 %, CCHCHO); 127.7 (C, 50 %, CCHCHO); 127.0 (C, C_{aro}); 122.3 (C, C_{aro}); 107.8 (CH, CCHCHO); 88.7 (CI, CI_{aro}); 68.5 (CH, CCHCHO); 37.3 (CH, 50 %, SeCHCH_3); 36.8 (CH, 50 %, SeCHCH_3); 25.6 (CH_3 , CH_3NCO); 19.2 (CH_3 , 50 %, SeCHCH_3); 19.1 (CH_3 , 50 %, SeCHCH_3); 17.5 (CH_3 , 50 %, CH_3CHO); 17.4 (CH_3 , 50 %, CH_3CHO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{INO}_3\text{Se}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 541.9726; trouvée: 541.9725 (déviaton: 0.70 ppm).

4-Iodo-1-méthyl-3-(2-méthyl-5-oxotétrahydrofuran-3-yl)indolin-2-one (143)



De l'ester **140** (50.0 mg, 0.134 mmol) a été dissous dans du THF (3.0 mL). Du LiHMDS (202 μ L, 1.0 M, 0.202 mmol) a été ajouté goutte à goutte à cette solution préalablement refroidie à -78 °C. La solution a été maintenue à -78 °C pendant 3 h puis le bain de glace sèche a été enlevé pour amener la solution à t.p. Le mélange a été agité pendant 16 h puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL) ont été ajoutés. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30)). Le composé **143** (13.7 mg, 27 %) a été obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

N.B : Obtention d'un mélange de 2 diastéréoisomères (53 :47) inséparables

Formule moléculaire: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3$

Masse moléculaire: 371.17 g/mole

$R_f = 0.17$ (Silice, Hex: AcOEt (70: 30))

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 2973 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$), 2929 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1772 (fo, $\text{OC}=\text{O}$); 1706 (fo, CH_3OCOCN) 1601 (fo, $\text{C}=\text{C}_{\text{aro}}$), 1339 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

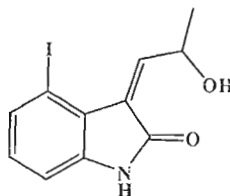
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2 diastéréoisomère (53:47)): δ 7.46 (d, 1H, 53 %, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 7.45 (d, 1H, 47 % $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 7.10-7.03 (m, 2H, CH_{aro}); 6.84 (d, 1H, 53 %, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 6.83 (d, 1H, 47 %, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 5.38-5.33 (m, 1H, 47 %, COOCHCH_3); 4.02 (quin, 1H, 53 %, $J = 6.6$ Hz, COOCHCH_3); 3.67-3.55 (m, 3H, CH_2COO et CHCH_2COO); 3.47-3.38 (m, 2H, CONCH); 3.20 (s, 3H, CH_3NCO); 2.90-2.79 (m, 1H, 53 %, CHCH_2COO); 2.17 (dd $_{(ABX)}$, 1H, 53 %, $J = 17$,

8.8 Hz, CH_2COO); 2.02 (dd_(ABX), 1H, 53 %, $J = 17, 11$ Hz, CH_2COO); 1.63 (d, 3H, 47 %, $J = 6.0$ Hz, COOCHCH_3); (d, 3H, 53 %, $J = 6.0$ Hz, COOCHCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 175.4 (C, COO); 175.0 (C, CON); 145.1 (C, C_{aro}); 134.2 (CH, CH_{aro}); 131.9 (CH, CH_{aro}); 129.4 (C, C_{aro}); 108.7 (CH, CH_{aro}); 90.6 (C, C_{aro}); 76.3 (CH, COOCHCH_3); 46.4 (CONCH); 30.6 (CONCHCH); 28.3 (CH_3 , CH_3NCO); 26.3 (CH_2 , CH_2COO); 21.0 (CH_3 , COOCHCH_3).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 372.0091; trouvée: 372.0089 (déviaton: 0.7 ppm).

(Z)-3-(2-Hydroxypropylidène)-4-iodoindolin-2-one (147)



De l'éther silylé **124** (700 mg, 1.63 mmol) a été dissous dans du MeOH (3.26 mL) puis une solution de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 M, 8.15 mL, 8.15 mmol). Le mélange a été agité 3 h à t.p. puis une solution saturée de $\text{NaHCO}_{(\text{aq})}$ (10 mL) a été ajoutée et le solvant a été évaporé avec un évaporateur rotatif. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 30 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée avec du $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2 x 30 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, CH_2Cl_2 : Acétone (90 : 10)). Le composé **147** (321 mg, 63 %) a été obtenu sous forme d'un solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INO}_2$

Masse moléculaire: 315.11 g/mole

pf: 140-142 °C

R_f = 0.05 (Silice, CH_2Cl_2 : Acétone (70 : 30))

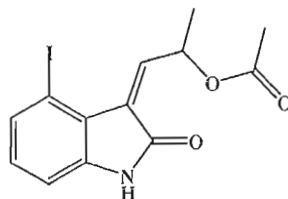
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3296 (f, OH); 2920 (f, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2850 (f, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1688 (fo, CON); 1607 (m, C=C); 1430 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1052 (m, C-OH).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.21 (d, 1H, J = 6.0 Hz, CCHCHOH); 7.80 (s, 1H, NH); 7.54 (dd, 1H, J = 7.4, 1.4Hz, CH_{aro}); 6.95-6.85 (m, 2H, CH_{aro}); 5.37-5.31 (m, 1H, CH_3CHOH); 4.56 (d, 1H, J = 4.6 Hz, CHOH); 1.53 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3CHOH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 167 (C, NCO); 149.0 (CH, CH_{aro}); 143.1 (C, CCHCHOH); 133.0 (CH, CH_{aro}); 130.1 (CH, CH_{aro}); 125.5 (C, C_{aro}); 122.4 (C, C_{aro}); 109.6 (CH, CCHCHOH); 89.0 (C, C_{aro}); 61.5 (CH, CHOH); 22.7 (CH_3 , CH_3CHOH).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{INO}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315.9829; trouvée: 315.9831 (déviaton: 0.68 ppm).

Acétate de (Z)-1-(4-iodo-2-oxoindolin-3-ylidène)propan-2-yle (148)



De l'alcool **147** (100 mg, 0.108 mmol) a été dissous dans du THF (3.00 mL). De la pyridine (52.8 μL , 0.634 mmol) a été ajoutée goutte à goutte à cette solution. Par la

suite, le chlorure d'acétyle (33.8 μL , 0.475 mmol) a été ajouté et le mélange a été agitée pendant 16 h à t.p. Ensuite une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, CH_2Cl_2 : Acétone (100: 0) gradient à (80 : 20)). Le composé **148** (38.8 mg, 69 %) a été obtenu sous forme de solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3$

Masse moléculaire: 371.17 g/mole

pf = 195-196 $^{\circ}\text{C}$

R_f = 0.45 (Silice, CH_2Cl_2 : Acetone (90: 10))

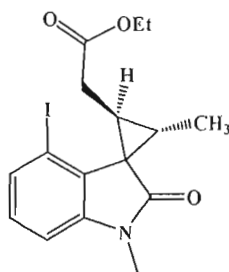
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3136 (m, CONH); 2924 (m, CH_3); 1732 (fo, COOCH_3); 1702 (fo, CON); 1608 (m, $\text{CH}=\text{C}$); 1238 (fo, CH_3COO).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H, CONH); 7.91 (d, 1H, J = 6.8 Hz, CONCCH); 7.48 (dd, 1H, J = 7.4, 1.6 Hz, CH_{aro}); 6.92-6.81 (m, 2H, CH_{aro}); 6.76 (q, 1H, J = 6.8 Hz, CHOCH_3); 2.12 (s, 3H, CH_3COO); 1.53 (d, 1H, J = 6.6 Hz, CH_3CHO).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (C, CH_3COO); 167.5 (C, CONH); 143.6 (CH, CH_{aro}); 142.0 (C, C_{aro}); 134.0 (CH, CONCCH); 130.0 (CH, CH_{aro}); 127.0 (C, C_{aro}); 123.0 (C, CONCCH); 109.6 (CH, CH_{aro}); 88.8 (C, C_{aro}); 67.7 (CH, CHOCH_3); 21.3 (CH_3 , CH_3COO); 19.5 (CH_3 , CH_3CHO).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{13}H_{12}INNaO_3^+$ ($M+H$)⁺: 379.9754; trouvée: 379.9762 (déviaton: 2.2 ppm).

(4'-Iodo-1',3-diméthyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indole]-2-yl)acétate d'éthyle (166)



De l'alcool **139** (34.6 mg, 0.105 mmol) a été dissous dans du xylène (3.0 mL). L'orthoacétate de triéthyle (57.5 μ L, 0.315 mmol) a été ajoutée à cette solution. Par la suite, une quantité catalytique d'acide propanoïque (3 gouttes, pipette pasteur) a été ajouté et la réaction a été agitée à reflux pendant 5 h. le mélange a été refroidi à t.p. et le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (70: 30)). Le composé **166** (20 mg, 47 %) a été obtenu sous forme d'une huile incolore, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire: $C_{16}H_{18}INO_3$

Masse moléculaire: 399.22 g/mole

R_f = 0.35 (silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

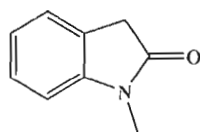
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3087 (m, C=C-H); 2978 (m, CH_{sp3}); 2936 (m, CH_{sp3}); 1733 (fo, COO); 1701 (fo, CON); 1600 (fo, C=C); 1452 (fo, CH_{sp3}).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.3\text{Hz}$, CH_{aro}); 6.99-6.85 (m, 2H, CH_{aro}); 4.11 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 3.68 (q, 1H, $J = 7.1\text{ Hz}$, CHCH_2COO); 3.23 (s, 3H, CH_3NCO); 3.14 (d_{ABX} , 1H, $J = 17, 6.8\text{ Hz}$, CHCH_2COO); 3.04 (d_{ABX} , 1H, $J = 17, 7.4\text{Hz}$, CHCH_2COO); 2.11 (qd, 1H, $J = 8.5, 6.6\text{Hz}$, CH_3CHCH); 1.58 (d, 3H, $J = 6.3\text{ Hz}$, CH_3CHCH); 1.19 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 175.2 (C, CON); 172.6 (C, COO); 145.4 (C, C_{aro}); 134.6 (CH, CH_{aro}); 133.0 (C, C_{aro}); 128.1 (CH, CH_{aro}); 108.0 (CH, CH_{aro}); 87.6 (C, C_{aro}); 60.3 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 39.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 37.7 (C, CCHCH_3); 30.8 (CH_3 , CH_3NCO); 28.4 (CH, CCHCH_2); 26.3 (CH, CCHCH_3); 14.1 (CH_3 , CCHCH_3); 13.3 (CH_3 , $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{INO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400.0404; trouvée: 400.03985 (déviaton: 1.4 ppm).

1-Méthylindolin-2-one (222)



Du NaH (60 % dispersion dans l'huile, 540 mg, 22.5 mmol) a été suspendu dans le xylène (20 mL) puis le mélange a été porté à reflux pendant 30 min. La solution a été refroidie à t.p. ensuite de l'oxindole **90** (1.50 g, 11.2 mmol) a été ajouté et le mélange a été porté à reflux pendant 1 h 30. Enfin, la solution a été refroidie à t.p. et le sulfate de diméthyle (1.17 mL, 12.3 mmol) a été ajouté et le mélange a été porté à reflux pendant 2 h. La réaction a été arrêtée avec l'ajout d'eau (30 mL) à la solution. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été

lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex: AcOEt (90: 10) gradient à (50 : 50)). Le composé **222** (1.42 g, 86 %) a été obtenu sous forme de solide beige, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

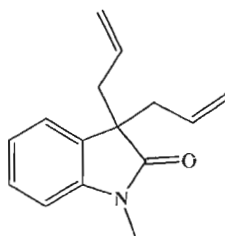
Formule moléculaire: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$

Masse moléculaire: 147.17g/mole

R_f = 0.28 (Silice, Hex : AcOEt (50: 50))

Produit commercial (CAS : 61-70-1)

3,3-Diallyl-1-méthylindolin-2-one (224)



Du NaH (60 % dispersion dans de l'huile, 119 mg, 4.98 mmol) a été mis en suspension dans du THF (13.6 mL). Le composé **222** (200 mg, 1.36 mmol) a été ajouté par petite portion. Après agitation 15 min, du bromure d'allyle (345 μL , 4.07 mmol) a été ajouté à la solution et un précipité rouge foncé a été observé. Après 15 min d'agitation une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95: 5) gradient à (60 : 40)). Le composé **224** (227 mg,

74 %) a été obtenu sous forme d'une huile brune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{15}H_{17}NO$

Masse moléculaire : 227.30 g/mole

R_f = 0.57 (silice, Hex : AcOEt (60 : 40))

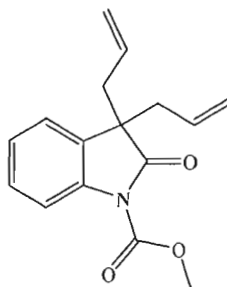
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3076 (f, CH_{sp2}); 3006 (f, CH_{sp2}); 2978-1906 (f, CH_{sp3}); 1715, (fo, CON); 1612 (m, $C=C_{aro}$); 1492 (m, CH_3); 1353 (m, CH_2).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (td, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz, CH_{aro}); 7.16 (dd, 1H, $J = 7.4, 0.82$ Hz, CH_{aro}); 7.01 (td, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz CH_{aro}); 6.77 (d, 1H, $J = 7.7$, CH_{aro}); 5.39 (tdd, 2H, $J_{trans} = 14$, $J_{cis} = 10$, $J_{allylique} = 7.4$ Hz, $CH_2=CHCH_2C$); 4.94 (dd, 2H, $J_{trans} = 14$, $J_{gem} = 1.9$ Hz, $CH_2=CHCH_2C$); 4.84 (dd, 2H, $J_{cis} = 10$, $J_{gem} = 1.9$ Hz, $CH_2=CHCH_2C$); 3.12 (s, 3H, $CONCH_3$); 2.51 (d, 4H, $J = 7.7$ Hz, CH_2CHCH_2C).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.5 (C, CON); 143.4 (C, C_{aro}); 132.0 (CH, CCH_2CHCH_2); 130.9 (C, C_{aro}); 127.6 (CH, CH_{aro}); 123.0 (CH, CH_{aro}); 121.9 (CH, CH_{aro}); 118.4 (CH_2 , CCH_2CHCH_2); 107.5 (CH, CH_{aro}); 52.3 (C, CCH_2CHCH_2); 40.9 (CH_2 , CCH_2CHCH_2); 25.7 (CH_3 , $CONCH_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{15}H_{17}NO^+$ ($M+H$) $^+$: 228.1382; trouvée: 228.1378 (déviaton: 2.2 ppm).

3,3-Diallyl-1-méthyl-2-oxo-indoline -1-carboxylate de méthyle (228)



Du NaH (60 % dispersion dans de l'huile, 15.7 mg, 0.654 mmol) a été mis en suspension dans du THF (1.3 mL). De l'oxindole **96** (50 mg, 0.262 mmol) a été ajouté par petite portion. Après 15 min, du bromure d'allyle (28.8 μ L, 0.340 mmol) a été ajouté à la solution, un précipité rouge foncé a été observé. La réaction a été arrêtée après 15 min par l'ajout d'une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95: 5) gradient à (60 : 40)). Le composé **228** (31 mg, 44 %) a été obtenu sous forme de solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Masse moléculaire : 271.31 g /mole

pf : 61-62 °C

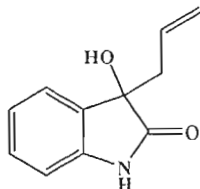
R_f = 0.57 (silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

IR (cm^{-1} , pastille KBr): 3079 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 2926 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}3}$), 1766 (f, C=O), 1440(m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.8$ Hz, CH_{aro}); 7.34-7.28 (m, 1H, CH_{aro}); 7.23-7.19 (2H, m, CH_{aro}); 5.45-5.33 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.04-4.91 (m, 4H, CH=CH_2); 4.00 (s, 3H, COOCH_3); 2.60 (qd, 4H, $J = 13, 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 177.3 (C, $\text{NCOCCH}_2\text{CHCH}_2$); 151.4 (CH_3OCON); 139.2 (C, C_{aro}); 131.4 (CH, $\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); 130.1 (C, C_{aro}); 128.2 (CH, C_{aro}); 124.6 (CH, C_{aro}); 123.2 (CH, C_{aro}); 119.6 (CH_2 , $\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); 115.0 (CH, C_{aro}); 53.8 (C, 50%, $\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); 53.3 (C, 50%, $\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$); 42.1 (CH_3 , CH_3OCON); 29.7 (CH_2 , $\text{CCH}_2\text{CHCH}_2$).

(\pm)-3-Allyl-3-hydroxyindolin-2-one (230)



De l'isatin **229** (1.00 g, 6.79 mmol), a été dissous dans du THF (14 mL). Du bromure d'allylmagnésium (13.6 mL, 13.6 mmol, 1.0 M dans du THF) a été ajouté goutte à goutte à la solution de départ. Le mélange a été agité 20 h puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) ainsi que de l'eau (15 mL) ont été ajoutées. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2 x 35 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (40 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, CH_2Cl_2 : CH_3CN (100: 0) gradient à (90 : 10)). Le composé **230** (940 mg, 73 %) a été obtenu sous forme de solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{11}H_{11}NO_2$

Masse moléculaire : 189.21 g /mole

pf : 109-110 °C

$R_f = 0.20$ (silice, $CH_2Cl_2 : CH_3CN$ (90 : 10))

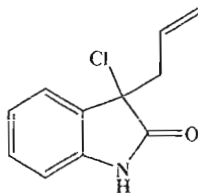
IR (cm^{-1} , pastille KBr): 3320 (tl, NH); 3205 (tl, OH); 2984 (m, CH_{sp^3}); 1717 (fo, C=O); 1623 (m, CONH); 1472 (m, CH_{sp^3}).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (s, 1H, N-H); 7.37 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 7.26 (td, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz, CH_{aro}); 7.07 (td, 1H, $J = 7.6, 0.8$ Hz, CH_{aro}); 6.88 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 5.73-5.59 (m, 1H, $CH_2-CH=CH_2$); 5.14-5.08 (m, 2H, $CH=CH_2$); 3.60 (s, 1H, O-H); 2.75 (dd, 1H, $J = 13, 6.6$ Hz, $CH_2-CH=CH_2$); 2.75 (dd, 2H, $J = 13, 8.2$ Hz, $CH_2-CH=CH_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.3 (C, CONH); 140.2 (C, C_{aro}); 130.2 (C, C_{aro}); 130.1 (CH, CH_{aro}); 129.6 (CH, $CH=CH_2$); 124.4 (CH, CH_{aro}); 123.0 (CH, CH_{aro}); 120.4 (CH, CH_{aro}); 110.4 (CH, $CH=CH_2$); 76.3 (C, C-OH); 42.7 (CH_2 , $CH_2CH=CH_2$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{11}H_{11}NO_2^+$ ($M+H$) $^+$: 190.0862; trouvée: 190.0859 (déviaton: 1.5 ppm).

(±)-3-Allyl-3-chloroindolin-2-one (231)



De l'alcool **230** (227 mg, 1.20 mmol) a été dissous dans du CH_2Cl_2 (6.0 mL). Du chlorure de thionyle (175 μL , 2.40 mmol) ainsi que de la Et_3N (190 μL , 1.56 mmol) ont été ajoutés successivement à la solution de départ. Le mélange a été agité à t.p. pendant 1 h puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3×40 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, sécher sur du MgSO_4 , filtrées et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{CN}$ (100 : 0) gradient à (90: 10)). Le composé **231** (238 mg, 96 %) a été obtenu sous forme d'un solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}$

Masse moléculaire : 207.60 g /mole

pf : 84-86 °C

$R_f = 0.63$ (silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{CN}$ (90 : 10))

IR (cm^{-1} , pastille KBr): 3353 (fo, NH); 2983 (m, CH_{sp^3}); 2919 (m, CH_{sp^3}); 1717 (fo, C=O); 1472 (m, CH_{sp^3}).

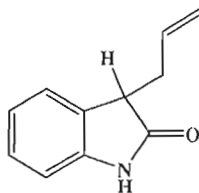
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H, N-H); 7.38 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 7.28 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 7.08 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 7.00 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 5.66-5.52 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.16-5.07 (m, 2H, CH=CH_2); 3.05 (dd, 1H, $J = 13, 6.3$ Hz, $\text{COH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 2.95 (dd, 1H, $J = 13, 7.9$ Hz, $\text{COH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 176.5 (C, CONH); 140.0 (C, C_{aro}); 130.1 (CH, CH_{aro}); 130.0 (C, C_{aro}); 129.3 (CH, CH_{aro}); 124.5 (CH_2 , CH=CH_2); 123.1 (CH,

CH_{aro}); 121.0 (CH , CH_{aro}); 110.8 (CH , $\text{CH}=\text{CH}_2$); 64.5 (C , CCl); 43.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 208.0523; trouvée: 208.05207 (déviations: 1.4 ppm).

(±)-3-Allylindolin-2-one (232)



Première méthode : par monoallylation de l'oxindole via le dianion

De l'oxindole **90** (440 mg, 3.30 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (16.5 mL). Le mélange a été refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ensuite, du TMEDA (992 μL , 6.61 mmol) et du *n*-BuLi (4.32 mL, 6.61 mmol, 1.53 M dans l'hexane) ont été ajoutés goutte-à-goutte consécutivement. Le mélange réactionnel a été agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min. Enfin, du bromure d'allyle (140 μL , 1.65 mmol), préalablement distillé, a été ajouté goutte-à-goutte. Par la suite, la température a été augmentée à t.p. sur une période de 2 h (la glace sèche a été enlevée graduellement). Une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) a été ajoutée puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt ($3 \times 40\text{ mL}$). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, sécher sur du MgSO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30)). Le composé **232** (246 mg, 86 %) a été obtenu sous forme d'un solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁵²

Deuxième méthode: par hydrogénolyse du (±)-3-allyl-3-chlorooxindole

Du chlorooxindole **231** (200 mg, 0.963 mmol) a été dissous dans un mélange de CH_2Cl_2 : CH_3CN ((1 : 1), 4.8 mL). La solution a été refroidie à 0 °C et du NaCNBH_3 (242 mg, 3.85 mmol) a été ajouté par petites portions. La température a été maintenue à 0 °C pendant 5 h puis la solution a été agitée à t.p. pendant 10 h. Une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (20 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du CH_3CN (3 × 30 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, séchée sur du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, CH_2Cl_2 : CH_3CN (100 : 0) gradient à (90: 10)). Le composé **232** (65 mg, 40 %) a été obtenu sous forme d'un solide jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁸⁶

Formule moléculaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$

Masse moléculaire : 173.21 g /mole

pf : 65-67 °C

R_f = 0.30 (silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3218 (fo, NH); 3080 (fo, C=C); 2981 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2914 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1699 (fo, CON); 1471 (fo, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10.0 (s, 1H, NH); 7.25 (d, 1H, J = 7.4 Hz, CH_{aro}); 7.20 (td, 1H, J = 6.8, 0.82 Hz, CH_{aro}); 7.00 (td, 1H, J = 7.7, 0.82 Hz, CH_{aro}); 6.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH_{aro}); 5.79-5.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16-5.04 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.53 (dd, 1H, J = 7.4, 4.8 Hz, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.87-2.82 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.65-2.58 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 180.5 (C, CON); 141.7 (C, C_{aro}); 133.7 (CH, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 129.1 (C, C_{aro}); 127.7 (CH, CH_{aro}); 124.1 (CH, CH_{aro}); 122.0 (CH,

Formule moléculaire : $C_{14}H_{15}NO_3$

Masse moléculaire : 245.27 g /mole

Rf = 0.23 (silice, Hex : AcOEt (60 :40)).

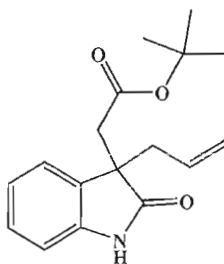
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3250 (m, NH); 3085 (m, CH_{sp2}); 2952 (m, CH_{sp3}); 1717 (fo, CON); 1619 (fo, COO); 1437 (m, C=C); 1199 (m, CN).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (s, 1H, NHCO); 7.21-7.15 (m, 2H, CH_{aro}); 7.0 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH_{aro}); 6.91 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 5.59-5.45 (m, 1H, $CCH_2CH=CH_2$); 5.07-4.98 (m, 2H, $CCH_2CH=CH_2$); 3.45 (s, 3H, CH_3OCO); 3.05 (d_{AB} , 1H, $J = 16.2$ Hz, CH_2COOCH_3); 2.90 (d_{AB} , 1H, $J = 16.2$ Hz, CH_2COOCH_3); 2.52 (m, 2H, CCH_2CHCH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 181.2 (C, CON); 170.3 (C, COO); 141.3 (C, C_{aro}); 131.2 (CH, CCH_2CHCH_2); 131.1 (C, C_{aro}); 128.1 (CH, C_{aro}); 123.0 (CH, CH_{aro}); 122.0 (CH, CH_{aro}); 119.6 (CH, CH_{aro}); 110.0 (CCH_2CHCH_2); 51.5 (CH_3 , CH_3OCO); 50.0 (C, CCH_2CHCH_2); 42.0 (CCH_2CHCH_2); 39.9 (CH_2 , CH_2COOCH_3).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{14}H_{16}NO_3^+$ ($M+H$) $^+$: 246.1124; trouvée : 246.1125 (déviatoin: 0.29 ppm).

(\pm)-2-(3-Allyl-2-oxoindolin-3-yl)acétate de *tert*-butyle (241)



Du composé **232** (176 mg, 1.02 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (5.1 mL). Le mélange a été refroidi à -78°C . Ensuite, du TMEDA (307 μL , 2.05 mmol) et du *n*-BuLi (1.41 mL, 2.051 mmol, 1.45 M dans l'hexane) ont été ajoutés goutte-à-goutte consécutivement. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 30 min. Enfin, du bromoacétate de *tert*-butyle (75.7 μL , 0.513 mmol), a été ajouté goutte-à-goutte. Par la suite, la température a été augmentée à t.p. sur une période de 2 h (la glace sèche a été enlevée graduellement). Une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3×40 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, séchée sur du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : Et_2O (50 : 50) gradient à (10: 90)). Le composé **241** (24 mg, 16 %) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁵²

Formule moléculaire : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Masse moléculaire : 287.35 g /mole

pf: $116\text{-}118^{\circ}\text{C}$

Rf = 0.50 (silice, Éther de pétrole : Acétone (70 :30)).

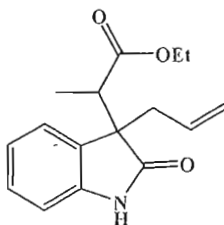
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3229 (CONH); 3087 (m, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2952 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1727 (f, COO); 1717 (f, CON); 1619 (m, C=C); 1473 (m, CH_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H, NHCO); 7.23-7.17 (m, 2H, CH_{aro}); 7.08 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 6.91 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 5.60-5.46 (m, 1H, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.05-4.99 (m, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.99 (d, 1H, $J = 15$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 2.73 (d, 1H, $J = 15$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 2.47 (d, 2H, $J = 15$ Hz, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 1.12 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 181.1 (C, CON); 169.0 (C, COO); 141.2 (C, C_{aro}); 131.3 (C et CH, C_{aro} et $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 128.1 (CH, C_{aro}); 123.4 (CH, C_{aro}); 122.1 (CH, C_{aro}); 119.6 (CH, C_{aro}); 109.6 (CH_2 , $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 81.1 (C, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 50.4 (C, CCH_2COO); 42.4 (CH_2 , $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 40.0 (CH_2 , CH_2COO); 27.4 (3CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 288.1594; trouvée : 288.1596 (déviaton: 0.84 ppm).

(\pm)-2-(3-Allyl-2-oxoindolin-3-yl)propanoate d'éthyle (242)



Du composé **232** (123 mg, 0.717 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (5.5 ml). Le mélange a été refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ensuite, du TMEDA (331 μL , 2.20 mmol) et du LiHMDS (2.20 mL, 2.20 mmol, 1.00 M dans l'hexane) ont été ajoutés goutte-à-goutte consécutivement. Le mélange réactionnel a été agité à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 min. Enfin, du 2-bromopropanoate d'éthyle (71.7 μL , 0.552 mmol), a été ajouté goutte-à-goutte. Par la suite, la température a été augmentée à t.p. sur une période de 2 h (la glace sèche a été enlevée graduellement). Une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt ($3 \times 40\text{ mL}$). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, séchée sur du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : Et_2O (50 : 50)) gradient à (10 : 90)). Le composé **242** (37 mg, 24 %, mélange des deux diastéréoisomères A : B (1 : 4)) a été

obtenu sous forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁵²

NB : Le pourcentage donné pour les deux diastéréoisomères ont été déterminés par RMN du produit brut.

Un seul diastéréoisomère a pu être isolé pur et caractérisé (composé A)

Formule moléculaire : $C_{16}H_{19}NO_3$

Masse moléculaire : 273.33 g /mole

Rf = 0.5 (composé A) et 0.43 (composé B) (silice, Hex : Et₂O (10 :90)).

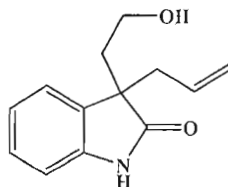
IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3254 (tl, NH); 2981 (m, CH_{sp2}); 2938 (m, CH_{sp3}); 1733 (fo, COO); 1710 (fo, CON); 1472 (m, CH_{sp3}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H, NH); 7.40 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH_{aro}); 7.20 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, CH_{aro}); 7.03 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, CH_{aro}); 6.87 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, CH_{aro}); 5.43-5.29 (m, 1H, CH₂CH=CH₂); 5.02-4.87 (m, 2H, CH₂CH=CH₂); 4.09 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₃CH₂OCO); 3.10 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃); 2.73-2.59 (m, 2H, CH₂CH=CH₂); 1.18 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃CH₂OCO); 1.10 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 180.3 (C, CON); 173.8 (C, COO); 141.2 (C, C_{aro}); 131.7 (CH, CH=CH₂); 129.8 (C, C_{aro}); 128.1 (CH, CH_{aro}); 125.2 (CH₂, CH_{aro}); 122.2 (CH, CH_{aro}); 119.1 (CH, CH_{aro}); 109.5 (CH, CH=CH₂); 60.5 (CH₂, COOCH₂CH₃); 54.3 (C, CCH₂CH=CH₂); 45.2 (CH, COCHCH₃); 39.9 (CH₂, CCH₂CH=CH₂); 14.2 (CH₃, COOCH₂CH₃); 12.7 (CH₃, COCHCH₃).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{16}H_{19}NO_3^+$ (M+H)⁺: 274.1437; trouvée: 274.1444 (déviaton: 2.5 ppm).

(±)-3-Allyl-3-(2-hydroxyéthyl)indolin-2-one (243)



De l'ester **240** (53.7 mg, 0.219 mmol) a été dissous dans du THF (2.2 mL) et la solution a été refroidie à 0 °C. Cette solution a été ajoutée par canule à une suspension de LiAlH_4 (16.6 mg, 0.437 mmol) dans du THF (2.2 mL) maintenue à 0 °C. Une fois que l'ajout terminer, la température de la solution a été augmentée graduellement jusqu'à t.p. pendant 3 h. Après 16 h de réaction, un ajout à 0 °C de LiAlH_4 (16.6 mg, 0.437 mmol) a été nécessaire puisqu'il restait du produit de départ qui n'avait pas réagi. La réaction a été arrêtée, après le deuxième ajout du réactif de 30 min à 0°C, avec dans l'ordre suivant : De l'eau distillée (30 μL) suivie d'une solution de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (33 μL , solution à 15 %) suivie d'eau distillée (100 μL). Le bain de glace a été enlevé pour laisser le mélange réchauffé à t.p. et une agitation constante a été maintenu jusqu'à ce que l'excès de LiAlH_4 ait réagit pour former un précipité blanc d'hydroxydes d'aluminium. Ce dernier a été éliminé par filtration et a été lavé avec de l' Et_2O . Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (80 : 20)) gradient à (50: 50)). Le composé **243** (40 mg, 84 %) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.^{66,67}

NB : Lors du deuxième ajout, le LiAlH_4 a été ajouté sous sa forme solide par petite portion à solution.

Formule moléculaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masse moléculaire : 217.26 g /mole

Apparence : solide blanc

pf: 137-139 °C

R_f = 0.07 (silice, Hex : AcOEt (50 : 50))

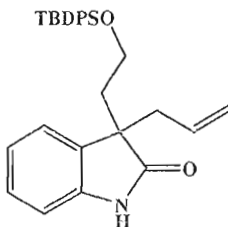
IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3334 (f, OH); 3182 (f, NH); 2924 (f, CH_{sp3}); 2856 (f, CH_{sp3}); 1685 (fo, CON); 1471 (fo, CH_{sp3}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (s, 1H, CONH); 7.21 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, CH_{aro}); 7.15 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, CH_{aro}); 7.05 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, CH_{aro}); 6.90 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH_{aro}); 5.54-5.40 (m, 1H, CH₂CH=CH₂); 5.04-4.93 (m, 2H, CH₂CH=CH₂); 3.62-3.55 (m, 1H, CH₂OH); 3.43 (m, 1H, CH₂OH); 2.63-2.50 (m, 2H, CH₂CH=CH₂); 2.30-2.18 (m, 1H, CH₂CH₂OH); 2.06 (dt, 1H, *J* = 14.3, 5.7, CH₂CH₂OH); 1.79 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 182.2 (C, CON); 140.6 (C, C_{aro}); 131.8 (C, C_{aro}); 131.6 (CH, CH=CH₂); 128.0 (CH, CH_{aro}); 123.5 (CH, CH_{aro}); 122.5 (CH, CH_{aro}); 119.2 (CH₂, CH=CH₂); 110.0 (CH, CH_{aro}); 59.2 (CH₂, CH₂OH); 51.5 (C, CCH₂CH₂OH); 42.1 (CH₂, CH₂CH=CH₂); 39.0 (CH₂, CH₂CH₂OH).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₁₃H₁₆NO₂⁺ (M+H)⁺: 218.1176; trouvée : 218.1181(déviaton: 2.9 ppm).

(±)-3-Allyl-3-(2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)éthyl)indolin-2-one (244)



De l'alcool **243** (46.6 mg, 0.214 mmol) a été dissous dans du CH_2Cl_2 (2.15 mL) et le mélange a été refroidi à 0 °C. À cette solution, de l'imidazole (17.5 mg, 0.257 mmol), du DMAP (26.2 mg, 0.214 mmol) ainsi que du TBDPSCl (67.0 μL , 0.257 mmol) ont été ajoutés successivement. La solution a été agitée 50 min puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (15 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, sécher sur du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par colonne de chromatographie (silice, Hex : AcOEt (80 : 20)) gradient à (40 : 60)). Le composé **244** (69 mg, 71 %) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masse moléculaire : 217.26 g /mole

Apparence : solide blanc

pf: 148-149 °C

Rf = 0.60 (silice, Hex : AcOEt (50 : 50))

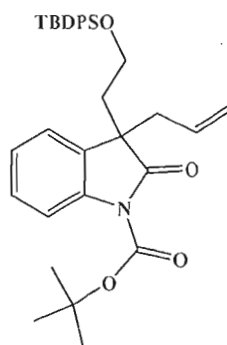
IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3240 (f, NH); 2857 (f, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1711 (fo, CON); 1471 (fo, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (s, 1H, CONH); 7.58 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 7.57 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CH_{aro}); 7.42-7.21 (m, 9H, CH_{aro}); 7.06-6.99 (m, 2H, CH_{aro}); 6.92 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{aro}); 5.55-5.43 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.03-4.91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.53-3.37 (m, 2H, CH_2OTBDPS); 2.53 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.46-2.36 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.07-1.97 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$); 0.94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 182.0 (C, CON); 140.1 (C, C_{aro}); 135.5 (CH, CH_{aro}); 135.3 (CH, CH_{aro}); 133.3 (C, C_{aro}); 133.2 (C, C_{aro}); 132.0 (CH, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.4 (C, C_{aro}); 129.4 (CH, CH_{aro}); 129.3 (CH, CH_{aro}); 127.6 (CH, CH_{aro}); 127.4 (CH, CH_{aro}); 123.7 (CH, CH_{aro}); 121.9 (CH, CH_{aro}); 118.9 (CH_2 , CH_{aro}); 110.0 (CH, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 60.1 (CH_2 , CH_2OSi); 51.2 (C, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$); 43.0 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 38.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$); 26.5 (CH_3 , $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18.8 (C, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 456.2353; trouvée : 456.2366 (déviaton: 2.8 ppm).

(\pm)-3-Allyl-3-(2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)éthyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate de *tert*-butyle (**245**)



Du lactame **244** (65.8 mg, 0.144 mmol) ainsi que du DMAP (17.7 mg, 0.144 mmol) ont été dissous dans du CH_2Cl_2 (2.9 mL). Par la suite, de la Et_3N (17.6 μL , 0.144 mmol) ainsi que du $(\text{Boc}_2)\text{O}$ (47.1 mg, 0.217 mmol) ont été ajoutées à la solution. La solution a été agitée 26 h puis le solvant a été évaporé. Le produit brut a été purifié par colonne de chromatographie (silice, Hex : AcOEt (95 : 5)) gradient à (60 : 40)). Le composé **245** (39 mg, 50 %) a été obtenu sous forme d'une huile blanchâtre, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$

Masse moléculaire : 555.78 g /mole

Rf = 0.57 (silice, Hex : AcOEt (70 : 30))

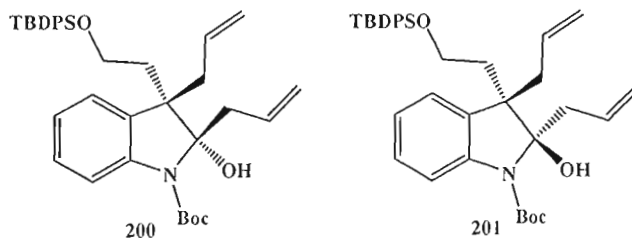
IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 2929 (m, CH_{sp3}); 2856 (m, CH_{sp3}); 1771 (fo, COO); 1728 (fo, CON); 1479 (m, CH_{sp3}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, CH_{aro}); 7.67-7.63 (m, 2H, CH_{aro}); 7.47-7.38 (m, 5H, CH_{aro}); 7.33-7.21 (m, 5H, CH_{aro}); 7.13(dd, 1H, *J* = 7.4, 1.3 Hz, CH_{aro}); 5.62-5.48 (m, 1H, CH=CH₂); 5.09-5.03 (m, 2H, CH=CH₂); 3.43 (dd, 2H, *J* = 8.2, 4.1 Hz, CH₂OTBDPS); 2.66-2.51 (m, 3H, CH₂CH₂OTBDPS et CH₂CH=CH₂); 2.05 (dt, 1H, *J* = 14, 4.1 Hz, CH₂CH₂OTBDPS); 1.66 (s, 9H, COOC(CH₃)₃); 0.95 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃Ph₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 177.7 (C, CON); 149.4 (C, COO); 140.0 (C, C_{aro}); 135.6 (CH, CH_{aro}); 135.3 (CH, CH_{aro}); 133.1 (C, C_{aro}); 133.0 (C, C_{aro}); 131.5 (CH, CH_{aro}); 129.8 (C, C_{aro}); 129.5 (CH, CH_{aro}); 129.3 (CH, CH=CH₂); 128.0 (CH, CH_{aro}); 127.6 (CH, CH_{aro}); 127.5 (CH, CH_{aro}); 124.0 (CH, CH_{aro}); 123.5 (CH, CH_{aro}); 119.5 (CH, CH_{aro}); 115.2 (CH₂, CH=CH₂); 83.7 (C, COOC(CH₃)₃); 60.0 (CH₂, CH₂OTBDPS); 51.1 (C, CCH₂CH=CH₂); 44.4 (CH₂, CH₂CH=CH₂); 38.4 (CH₂, CH₂CH₂OTBDPS); 28.1 (CH₃, COOC(CH₃)₃); 26.5 (CH₃, OSiC(CH₃)₃Ph₂); 18.7 (C, OSiC(CH₃)₃Ph₂).

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₃₄H₄₂NO₄Si⁺ (M+H)⁺: 578.7683; trouvée : 578.2705 (déviation: 1.4 ppm).

(±)-(2S*,3S*)-2,3-Diallyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphénylsilanyloxy)-éthyl]-2-hydroxy-2,3-dihydro-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (**200**) et (±)-(2R*,3S*)-2,3-Diallyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphénylsilanyloxy)-éthyl]-2-hydroxy-2,3-dihydro-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (**201**)



Du lactame **245** (45.3 mg, 0.0815 mmol) a été dissous dans du THF (2.0 mL). Le mélange a été refroidi à -78°C . Par la suite, le bromure d'allylmagnésium (98 μL , 0.098 mmol, 1.0 M dans du THF) a été ajouté goutte-à-goutte à la solution. Le mélange a été agité 20 h puis la température a été augmentée à 0°C . Ensuite, du bromure d'allylmagnésium (98 μL , 0.098 mmol, 1.0 M dans du THF) a été rajouté à la solution, puis après 5 heures d'agitation et à t.p., la même quantité de bromure d'allylmagnésium (98 μL , 0.098 mmol, 1.0 M dans du THF) a encore été rajouté. La solution a été agitée 2 h puis une solution saturée en $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (20 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (2×20 mL). La phase organique combinée a été lavée avec une solution saturée en $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, sécher sur du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (70 : 30)). Un mélange des deux diastéréoisomères **200** et **201** (26.3 mg, 54 %) a été obtenu sous forme d'une huile transparente, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

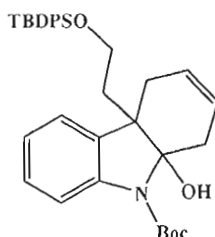
Formule moléculaire : $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$

Masse moléculaire : 597.85g /mole

$R_f = 0.57$ (silice, Hex : Et_2O (80 : 20))

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3449 (fa, OH); 3072 (fa, $\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2958 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2856 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1670 (fo, COO); 1481 (m, $\text{CH}_{\text{sp}3}$).

(±)-4a-[2-(*tert*-Butyl-diphénylsilanyloxy)éthyl]-9a-hydroxy-1,4,4a,9a-tétrahydro-carbazole-9-carboxylate de *tert*-butyle (**251**)



Du mélange diastéréomérique **200** et **201** (26.3 mg, 0.044 mmol) a été dissous dans du CH_2Cl_2 (2.2 mL). Par la suite, le catalyseur de Grubbs de 2^e génération (2 mg, 0.022 mmol) a été ajouté à la solution. Le mélange a été agité 18 h à t.p. Le solvant a été évaporé sous vide et le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : Et_2O (95 : 5 gradient à 70 : 30)). Le composé **251** (3.4 mg, 14 %) a été obtenu sous forme d'une huile transparente, dont la « pureté » a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.⁶⁸

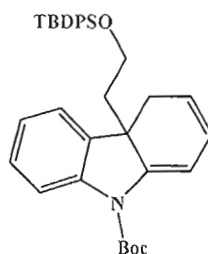
Formule moléculaire : $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$

Masse moléculaire : 569.80g /mole

Rf = 0.11 (silice, Hex : Et_2O (80 : 20))

IRTF (cm^{-1} , film NaCl): 3466 (fa, O-H), 3051 (fa, C-H sp^2), 2932 (m, C-H sp^3), 1708 (fo, C=O, N-Boc), 1471 (m, C=C, aro), 1369 (fo, CH_3 , N-Boc et TBDPS), 1166 (m, C-O), 1112 (m, C-N).

(±)-4a-[2-(*tert*-Butyl-diphénylsilanyloxy)éthyl]-4,4a-dihydrocarbazole-9-carboxylate de *tert*-butyle (**252**)



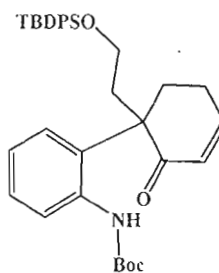
Formule moléculaire : $C_{35}H_{41}NO_3Si$

Masse moléculaire : 551.79 g/mole

R_f = 0.58 (silice, Hex : Et₂O (80 : 20))

IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3049 (fa, C-H sp²), 2931 (m, C-H sp³), 1716 (fo, C=O, N-Boc), 1475 (m, C=C, aro), 1369 (fo, CH₃, N-Boc et TBDPS), 1153 (m, C-O), 1111 (m, C-N).

(±) -(2-{1-[2-(*tert*-Butyl-diphénylsilanyloxy)éthyl]-2-oxocyclohex-3-ényl}-phényl)-carbamate de *tert*-butyle (253)



Formule moléculaire : $C_{35}H_{43}NO_4Si$

Masse moléculaire : 569.80 g/mole

R_f = 0.43 (silice, Hex : Et₂O (80 : 20))

IRTF (cm⁻¹, film NaCl): 3329 (fa, N-H), 3049 (fa, C-H sp²), 2930 (m, C-H sp³), 1698 (m, C=O, α , β -insat., s-cis conf.), 1672 (m, C=O, N-Boc), 1485 (m, C=C, aro), 1371 (fo, CH₃, N-Boc et TBDPS), 1167 (m, C-O), 1112 (m, C-N).

RÉFÉRENCES

- (1) Hess, M. Alkaloids, Nature's Curse or Blessing, 1^{ière} édition, Wiley-VCH, New York, **2002**, p.1-297.
- (2) Robinson, T. The Biochemistry of Alkaloids, 3^{ième} édition, Springer-Verlag, New York, **1968**, p. 77-114.
- (3) Koskinen, A. Asymmetric Synthesis of Natural Products, 1^{ère} édition, Wiley, New York, **1993**, p.196-220.
- (4) Robertson, A. V.; Francis, J. E.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1709.
- (5) Fürstner, A.; Domstoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8087.
- (6) Sui, Y.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3779.
- (7) Suresh, B. A. R.; Raghanathane, R. *Tetrahedron* **2007** *63*, 8010.
- (8) Tros, B. M.; Cramer, N.; Bernsmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086.
- (9) Trost, B. M.; Quancard, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314.
- (10) Magnus, P.; Gallagher, T.; Brown, P.; Huffman, J. C, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2105.
- (11) Magnus, P.; Katoh, T.; Matthews, I. R.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6707.
- (12) Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426.
- (13) He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- (14) Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.
- (15) Sheldrake, G. N.; Soissons, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 789.
- (16) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449.
- (17) Robinson, T. The Biochemistry of Alkaloids, 3^{ième} édition, Springer-Verlag, New York, **1968**, p. 63-75.
- (18) Kikuchi, T.; Uyeo, S. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *24*, 1993.
- (19) Zhou, C. X.; Lin, J. Y.; Ye, W. C.; Liu, C. H.; Tan, R. X.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5743.

- (20) Nakanishi, K. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, 1^{ière} édition, Vol 4, Pergamon, 1999, Oxford, p. 109-138.
- (21) Mejia-Oneto, J. M.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3275.
- (22) Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 831.
- (23) Fukuda, Y. i.; Shindo, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 749.
- (24) Glover, R. P.; Yoganathan, K.; Butler, M. S. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 483.
- (25) Mukherjee, S.; Maiti, R. A.; Dey, P. K. *Nature* **1957**, 180, 916.
- (26) Ber, G. M., *Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3537.
- (27) Mok, S. L.; Yoganathan, K.; Lim, T. M.; Kam, T. S. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 328.
- (28) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Wei, C. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1109.
- (29) Bhattacharya, A.; Chatterjee, A.; Bose, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3370.
- (30) Craven, B. M.; Gilbert, B.; Paes Leme, L. A. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1968**, 955.
- (31) Robert, P.; Glover, K. Y. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 483.
- (32) Magnus, P.; Katoh, T.; Mathews, I. R.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6707.
- (33) Mukherjee, S.; Maiti, R. A.; Dey, P. K. *Nature* **1957**, 180, 916.
- (34) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 376.
- (35) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 166.
- (36) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 619.
- (37) Wender, P. A.; Eissenstat, M. A.; Filosa, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2196.
- (38) Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939.

- (39) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- (40) Rychnovsky, S. D.; Lee, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4318.
- (41) Ziegler, F. E.; Bennett, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7458.
- (42) Chai, Y.; Hong, S.-p.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905.
- (43) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.
- (44) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650.
- (45) He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- (46) Saxton, E. J.; Costello, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6047.
- (47) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*, 1^{re} édition, De Boeck Université, Paris, 2003, p. 905-925.
- (48) Sasaki, T.; Shimizu, K.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1433.
- (49) Dolle, R. E.; Li, C. S.; Novelli, R.; Kruse, L. I.; Eggleston, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 128.
- (50) Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.
- (51) Srinivasa Rao, K.; Mukkanti, K.; Srinivasa Reddy, D.; Pal, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2287.
- (52) Fuchs, J. R.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 677.
- (53) Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897.
- (54) Porcs-Makkay, M.; Argay, G.; Kalman, A.; Simig, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5893.
- (55) Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A. L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935.
- (56) Bramson, H. N.; Corona, J.; Davis, S. T.; Dickerson, S. H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Gampe, R. T.; Harris, P. A.; Hassell, A.; Holmes, W. D.; Hunter, R.

- N.; Lackey, K. E.; Lovejoy, B.; Luzzio, M. J.; Montana, V.; Rocque, W. J.; Rusnak, D.; Shewchuk, L.; Veal, J. M.; Walker, D. H.; Kuyper, L. F. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4339.
- (57) Gerard, A.-L.; Lisowski, V.; Rault, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6082.
- (58) Lin, S.; Yang, Z. Q.; Kwok, B. H. B.; Koldobskiy, M.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347.
- (59) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*, 1^{re} édition, De Boeck Université, Paris, 2003, p. 627.
- (60) Wetter, H.; Oertle, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515.
- (61) Arriça, M. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 395.
- (62) Toshido, A.; Masaru, I.; Yoshiki, O. *Synthesis* **1980**, *11*, 933.
- (63) Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *T. Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981.
- (64) Agawa, T.; Ishida, M.; Ohshiro, Y. *Synthesis* **1980**, *11*, 933.
- (65) Enders, D.; Knopp, M.; Schiffrers, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1847.
- (66) Bartley, D. M.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 372.
- (67) Coe, D. M.; Parry, D. M.; Roberts, S. M.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, *10*, 2373.
- (68) Washburn, D. G.; Heidebrecht, R. W.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3523.
- (69) Makkay, M. P.; Argay, G.; Kálmán, A.; Simig, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5893.
- (70) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J. Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039.
- (71) Chai, Y.; Hong, S.-p.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905.
- (72) Procter, G. *Asymmetric Synthesis*, 1^{ière} édition, Oxford, New York, 1996, p. 204.
- (73) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 68.

- (74) Velthuisen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10640.
- (75) Lee, M.; Lee, T.; Kim, E. Y.; Ko, H.; Kim, D.; Kim, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 745.
- (76) Beaulieu, P.; Ogilvie, W. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8883.
- (77) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650.
- (78) Hisanaka, I.; Takeo, T. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43.
- (79) Chai, Y.; Hong, S.-p.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905.
- (80) Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. Protective groups in Organic Synthesis, 3^{ième} édition, Wiley-Interscience Publication, New York, 1999, p. 77.
- (81) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P, *Chimie Organique*, 1^{re} édition, De Boeck Université, Paris, 2003, p. 751.
- (82) Bernasconi, C. F.; Leonanduzzi, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5133.
- (83) Smith, P. A. S.; YU, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1096.
- (84) José, C.; Alfonso, C.; María, R.-A.; Agustín, S.; José, S.; Antonia, V.-L.; Ezequiel, V.-L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4056.
- (85) Hart, D. J.; Li, J.; Wu, W. L.; Kozikowski, A. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023.
- (86) Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897.
- (87) Zajac, M. A.; Vedejs, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 237.
- (88) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
- (89) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 385.
- (90) Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Wu, T. Y.-H.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105.

- (91) Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2109.
- (92) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- (93) Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141.
- (94) Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6799.
- (95) Philippo, C. M. G.; Vo Nha, H.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2762.
- (96) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3611.
- (97) Godage, Y. H.; Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3772.
- (98) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, **1964**, *3*, 170.
- (99) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- (100) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- (101) Schwab, P.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- (102) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
- (103) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- (104) Oskam, J. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11831.
- (105) Houk, K. N.; Lin, Y. T.; Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554.
- (106) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537.
- (107) Carey, R.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4^{ième} édition, Kluwer Academic et Plenum publisher, New York, 2001, p. 636.
- (108) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164.

- (109) Magnus, P.; Turnbull, R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3497.
- (110) Fürstner, A.; Grela, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1234.
- (111) P'Pool, S. J.; Schanz, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14200.